

براساس منابع اعلام شده از سوی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی



همراه با سؤالات علوم پایه پزشکی سالهای ۹۴-۹۰

پاتولوژى عمومى رابينز

گردآورنده ویراست فعلی: محمدرضا رهنما

دانشجوی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

گرد آور ندگان ویر است پیشین: دکتر رزمین اصلانی منارهباز اری دکتر رضا جعفریان کرمان دکتر حسین دانش

محیر گروه تحوین: دکتر سید محمد پیری رتبه اول آرمون جامع علوم پایه پزشکی شهریور ۱۳۹۳ دارنده مدال طلای المپیاد دانشجویی پزشکی

نام کتاب: GBS پاتولوژی عمومی راینز همراه با سوالات علوم پایه پزشکی سالهای۹۳-۹۰ گردآورنده: محمدرضا رهنما مدیر گروه تدوین: دکترسیدمحمد پیری ناشر: انتشارات تیمورژاده مدیر تولید فرهنگی: نجمه حسینژاده مدیر تولید فنی و چاپی: مهدی شاهمحمدی طراح جلد: واحد طراحی انتشارات تیمورژاده کتاب آرا: زهرا طاهری-خسرو محمودزاده

تعداد ۱۲۸۰ جلد از چاپ پیشین این کتاب در حادثه آتش سوزی ۱۳۹۸/۸/۷ انبار انتشارات تیمورزاده طعمه حریق شد.

نوبت چاپ: دوم – ۱۳۹۹ شمارگان: ۵۵ نسخه شابک: ۵-۲۳۰–۲۳۸ – ۹۷۸ بهاء: ۴۴هزار تومان







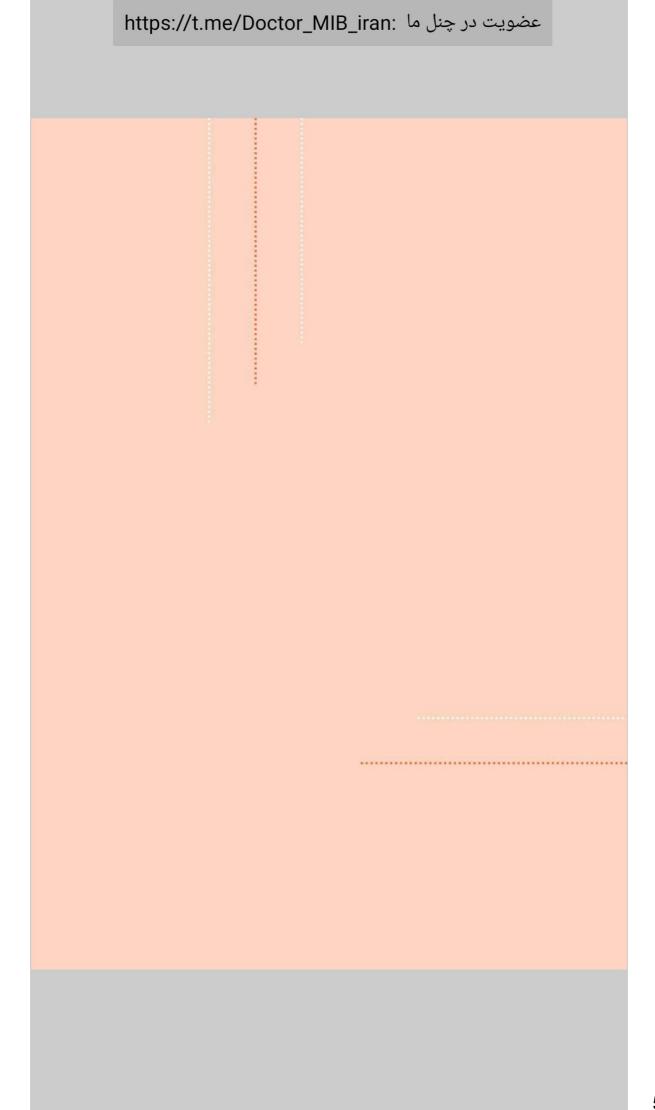
تنها کتاب فروشی و نمایشگاه دائمی انتشارات تیمورزاده: ۶۸مره ۲۸ بلوار کشاور ۲ آذر - شماره ۸۸ ۹۷ ۲۱ ۲۱ در نگار: ۲۸ ۸۸ ۹۷ ۲۱ در نگار: ۲۸ ۸۳ ۳۸ - ۲۸ دورنگار: ۲۰ ۳۰ سرس. Teimourzadehmarket.com w w w . Tei mourzadeh.com e-mail:info@teimourzadeh.com

@teimourzadehpub @teimourzadehbookstore ▲ این کتاب مشمول قانون حمایت از مؤلفان، مصنفان و هنرمندان مصوب ۱۳۴۸/۱۱/۱۱ و قانون ترجمه و تکثیر کتابها، نشریات وآثار صوتی مصوب ۱۳۴۸/۱۰/۱۶ است، بازنویسی، خلاصهبرداری یا برداشت بخشی از متن، شکلها و جدولهای کتاب و انتشار آن در قالب کتابهای ترجمه، تألیف، خلاصه، آزمون یا نرمافزار و نیز تکثیر و تولید دوباره آن به هر شکل و شیوه از جمله چاپی، کپی، صوتی، تصویری، الکترونیکی و کلاً ممنوع بوده و موجب پیگرد قانونی خواهد شد.

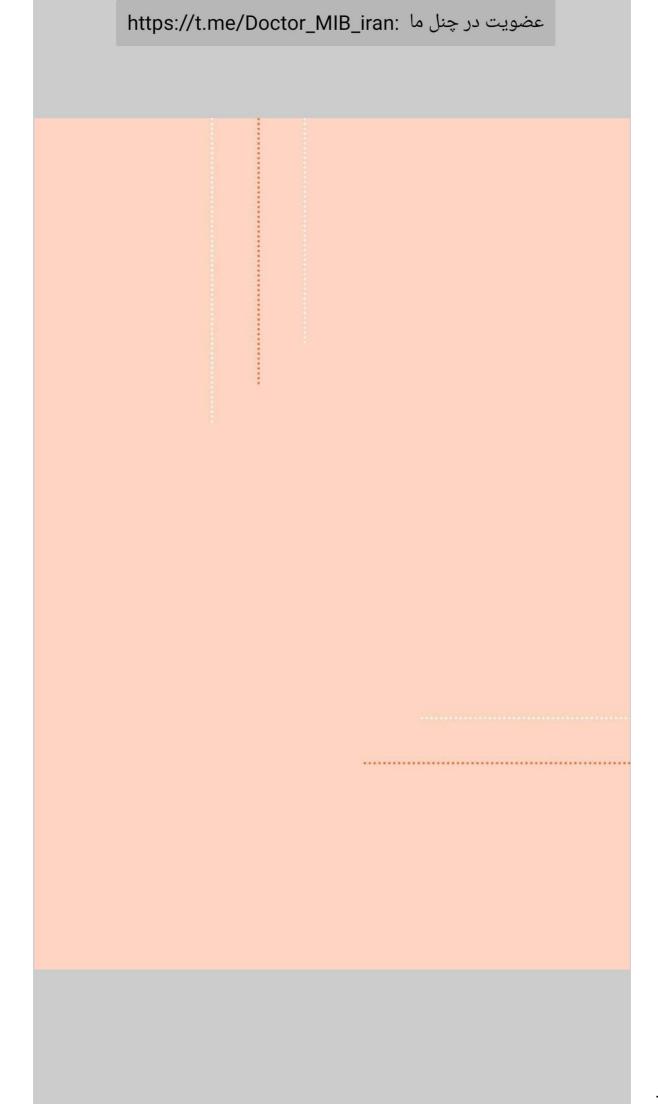


... لفديم به

فاتح قلعه خيبر حيدر كرار ومونس مميشي اش بنت رسول الله⁶ حضرت فاطمه الزمبرا⁽⁰⁾







فهرست

يامدهاي النهاب حاد
لگوهای مورفولوژیك التهاب حاد۳
لتهاب مزم <i>ن</i>
ثرات سيستميك التهابثرات سيستميك التهاب
رسشهای فصل ۲۲
فصل سوم: ترمیم سلولی و فیبـروز
نترل تکثیر طبیعی سلولها و رشد بافتی
کانیسمها <i>ی</i> پیام رسانی در رشد سلولی ۱۳
کانیسم بازسازی بافت <i>ی</i> ۲۳
ﺎﺗﺮﯾﮑﺲ ﺧﺎﺭﺝ ﺳﻠﻮﻟﯽ۱۳
رميم، زخم و فيبروز
رميم زخم پوستى
رسشهای فصل ۳
فصل چهارم: اختـالالات هموديناميك
فيزفيزف
رخونی و احتقانع.
فونريزي٧٠٠
نموستاز و ترومبوز
مبولی۳۰

فصل اول: **تطابق سلولی ، آسیب سلولی و مرگ سلول**

آشنایی با پاتولوژی۳
خلاصهای از پاسخ سلولی به استرسها و تحریکات مضر
٣
پاسخهای سلولی به صورت رشد و تمایز
كالصهاى از آسيب سلولى و مرگ سلول
$^{\mathcal{E}}$ دلایل ایجاد اَسیب سلولی
مكانيسم أسيب سلولىمكانيسم أسيب سلولى
آسیب سلولی قابل برگشت
و غيرقابل برگشت٧
مور فولوژی اَسیب سلولی و نکروز۷
مثالهایی از آسیب سلولی و نکروز
آپوپتوز
تجمعات داخل سلولی
پیرشدن سلولی
فصل دوم: التهاب حاد و مزمن
مشخصات اصلى التهاب
التهاب حاد
♥

فهرست

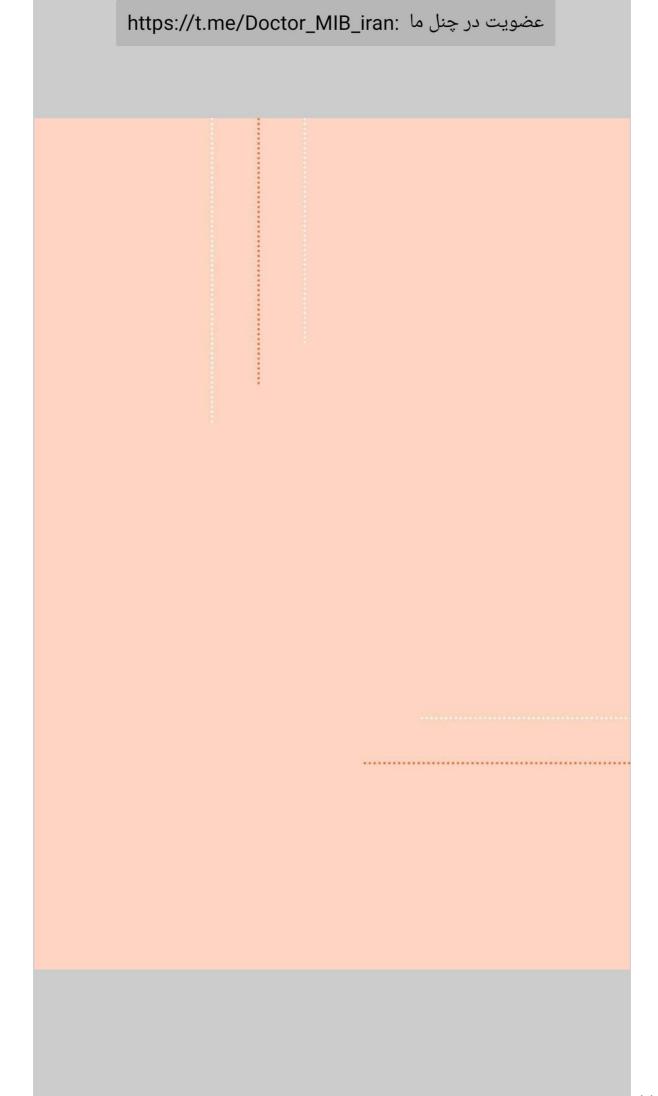
انفاركتوس فصل هفتم: بیماریهای ژنتیکی و بیماریهای شوكثموك كودكان پرسشهای فصل ۴......۴ اختلالات مندلي اختلالاتی که توارث چند عاملی دارند........... ۱۰۵ فصل پنجم: اختلالات دستگاه ایمنی اختلالات سيتوژنتيك سلولهای دستگاه ایمنی اختلالات تك ژنى با طرحهاى أتيپيك توارث...... ۱۰۸ مولکولهای سازگاری بافتیم عفونتهای حول و حوش تولدعفونتهای حال و حوش سيتوكينها سندرم زجر تنفسي نوزادان......نوزادان مكانيسمهاي ايمني أزار بافتي (واكنشهاي ازدياد پیش رسی و کندی رشد درون رحم ۱۱۱ حساست)..... انتروكوليت نكروز دهنده بيماريهاي خود ايمني سندرم مرگ ناگهانی شیرخوار پیماری IgG۴.....IgG۴..... هيدروپس جنيني بیماریهای کمبود ایمنی فيبروز كيستيكفيبروز كيستيك آميلوئيدوز...... تومورهای دوران کودکی پرسشهای فصل ۵......۵ تشخیص بیماریهای ژنتیکی فصل ششم: نئوپلازي پرسشهای فصل ۷......۷ فصل ۲ فصل هشتم: پاتولوژی بیماریهای محیطی تعاریف نام گذارینام گذاری آلودگی محیط زیست آلودگی هوای آزادآلودگی هوای آزاد ویژگیهای نئوپلاسمهای خوشخیم و بدخیم۷۷ اپیدمیولوژی۷۹ آلایندههای فلزیآلایندههای فلزی اساس مولکولی سرطانهاس مولکولی سرطان پنوموکونیوز کارگران زغال سنگ علامتهای اصلی سرطانهای اصلی سرطان دود توتون پرسشهای فصل ۶..... أسيب بهوسيله عوامل شيميايي..... ايمنى تومور......اليمنى تومور.... سرب.....

https://t.me/Doctor_MIB_iran: عضویت در چنل ما

فهرست

گسترش میکروبها در بدن
سازوکار صدمات ویروسی
سازوكار صدمات باكتريال
گریز از ایمنی بهوسیله میکروبها
طیف پاسخهای التهابی به عفونت
عفونت در میزبان دچار نقص سیستم ایمنی ۱۴۶
د سش های فصل ۹

179	سیب حرار تی
177	مبود ويتامينها
118	رسشهای فصل ۸
ار <i>یهای ع</i> فونی	فصل نهم: بیم ـ
179	
ن و چگونگی شکستن سدها	وانع میزبان در برابر عفونن
141	



تطابق سلولی، آسیب سلولی و مرگ سلول

خلاصهای از پاسخ سلولی به استرسها و تحریکات مضر

یك سلول طبیعی در محدوده باریكی از عملكرد و ساختمان قرار دارد كه بهوسیله ژنهای دخیل در متابولیسم آن تعیین می شود. تمایز، ویژگی و فشارهای حاصل از سلولهای مجاور و نیز وجود سوبسترای لازم برای انجام اعمال متابولیكی در تعیین این محدودیت نقش ایفا می كنند. به نگه داشتن یك حالت پایدار بهوسیله سلول هوموستاز اگفته می شود.

تطابق های سلولی شامل هیپرپلازی (افزایش تعداد سلول) هیپر تروفی (افزایش اندازه سلولها) و آتروفی (کوچكشدن سلول) است که همگی در نگداری حالت پایدار دخیل هستند.

آسیب سلولی به دو نوع قابل برگشت و غیر قابل برگشت تقسیم می شود.

آشنایی با پاتولوژی

فرایند بیماری به ۴ جنبه مختلف تقسیم می شود که عبارتند از:

۱ - اتیولوژی یا علت

شناخت علت بیماری ستون اصلی تشخیص است و برای شناخت بیماری یا درمان یك عنصر اساسی است. مربوط به «چرایی» یك بیماری است (why).

۲ – پاتوژنز

پاتوژنز همان توالی اتفاقاتی است که در یك سلول یا بافت در پاسخ به علت بیماری اتفاق می افتد. مربوط به «چگونگی» یك بیماری است (How).

٣- تغييرات مورفولوژيك

همان تغییرات ساختاری هستند که یا مشخص کننده بیماری هستند و یا برای شناخت علت به کار میرود.

۴ - تغییرات کارکردی و تظاهرات بالینی

این مورد مشخص کننده تظاهرات بالینی، فرایند بیماری و پیش آگهی آن است.

1 - Homeostasis

مرگ سلولی نتیجه نهایی آسیب سلولی است که در ایجاد بیماری نقش اساسی دارد.

مرگ سلولی به دو نوع نکروز و آپوپتوز تقسیم می شود. نکروز به دلیل وجود یك استرس غیرطبیعی مثل ایسکمی و آسیب شیمیایی به وجود می آید و همیشه پاتولوژیك محسوب می شود. آپوپتوز مرگ سلولی به وسیله یك برنامه کنترل شده داخلی است و می توان آن را نوعی خود کشی محسوب کرد.

بعضی سلولها ممکن است در مقابل آسیبهای محیطی دچار موارد بالا نشوند بلکه ممکن است در آنها تغییرات ساب سلولار به وجود آید، مانند: تجمع برخی مواد از قبیل پروتئین، لیپید و یا کربوهیدرات و در بعضی مواقع نیز ممکن است کلسیفیکاسیون پاتولوژیك رخدهد.

پاسخهای سلولی به صورت رشدو تمایز

هييريلازي

هیپرپلازی افزایش تعداد سلولهای یك ارگان یا بافت است که معمولاً باعث افزایش اندازه آن می شود. هیپرپلازی ممکن است فیزیولوژیك یا پاتولوژیك باشد.

هييريلازىفيزيولوژيك

هیپرپلازی فیزیولوژیك می تواند به دو دسته هورمونی و جبرانی تقسیم شود که اولی بیشتر در زمانهایی به کار می آید که افزایش عملکرد مطلوب است ولی مورد دوم زمانی مفید است که نیاز به افزایش بافت یا بهبودی پس از برداشته شدن قسمتی از بافت را داریم. افزایش سلولها با دو مکانیسم اتفاق می افتد که یکی تکثیر سلولهای باقی مانده است و دیگری تمایز سلولهای بنیادین به بافت مورد نظر که در زمان هیپرپلازی هردوی این مکانیسمها با هم فعالیت می کنند. برای مثال:

- هورمونی: تکثیر بافت اپی تلیوم غدهای بافت پستان در جنس مؤنث در دوران بلوغ و حاملگی.
- جبرانی: تکثیر بافت کبدی پیوندزده شده و یا برداشته شده و رسیدن آن بافت به اندازه طبیعی با عملکرد طبیعی .

هيپرپلازيپاتولوژيك

این حالت از هیپرپلازی به علت افزایش بیش از اندازه هورمونهای تحریکی و یا فاکتورهای رشد اتفاق می افتد. هیپرپلازی پاتولوژیك می تواند زمینه را برای ایجاد سرطان به وجود آورد. برای مثال:

- افزایش غیرطبیعی هورمونهای تحریکی → برهیم خوردن توازن استروژن و پروژسترون هیبریلازی ← آندومتر.
- افزایش غیرطبیعی فاکتورهای رشد: عفونت در جریان پاپیلوما ویروس و ایجاد زگیل.

هيپرتروفي

هیپرتروفی به افزایش اندازه سلولها که باعث افزایش سایز ارگان می شود، می گویند. پس ارگان دچار هیپرتروفی دارای سلولهای جدید نیست بلکه فقط سلولها افزایش حجم یافتهاند. هیپرتروفی نیز می تواند فیزیولوژیك یا پاتولوژیك باشد.

هیپرتروفی و هیپرپلازی همیشه همراه هم هستند ولی نسبت آنها متفاوت است. در قدیم تصور می شد که سلولهای میوکارد تقسیم نمی شوند ولی اکنون ثابت شده که همراه با هیپرتروفی در سلولهای قلب هیپرپلازی هم رخمی دهد ولی نسبت آن بسیار اندك است.

نكته

• در بدنسازی و پرورش اندام فقط هیپرتروفی عضلات اسکلتی داریم.

تطابق سلولی، آسیب سلولی و مرگ سلول

تروفي

کوچكشدن سايز سلول با ازدستدادن ماده سلولی اتروفی وجود اتروفی ناميده می شود. دلايل زيادی برای آتروفی وجود دارند که شايع ترين آنها عبار تنداز: ۱- کاهش کارکرد (آتروفی به علت عدم استفاده از ارگان) به طور مثال زمانی که از يك عضله برای مدت طولانی استفاده نمی شود. ۲- از دست دادن عصبگيری ۳- کاهش خون رسانی ۴- کاهش مواد غذايی مثلاً در کاشکسی (ضعف و سوء عاضمه) که بعد از ماراسموس به وجود می آيد ۵- از دست دادن تحريك هورمونی ۶ - پيری ۷- فشار که ممکن است به خاطر يك توده سرطانی در مجاورت ارگان به وجود آيد.

باید توجه داشت که سلولی که دچار آتروفی شده است هنوز زنده است ولی کارکرد آن کم شده است.

نكته

- در آتروفی هم کاهش ساخته شدن پروتئین داریم
 و هم افزایش تخریب پروتئین در سلول.
- مسیر اصلی تخریب پروتئین در سلول مسیر یوبی کوئیتین - پروتئازوم.

متايلازي

متاپلازی یك تغییر قابل برگشت است كه در آن یك سلول بالخ بهوسیله یك سلول بالخ از نوع دیگر جایگزین می شود.

باید توجه داشت که در متاپلازی خود سلولها تغییر ساختار نمی دهند تا به سلول دیگری تبدیل شوند بلکه این سلولهای بنیادین هستند که با تغییر در برنامه ریزیشان باعث به وجود آمدن سلولهایی با ساختار متفاوت می شوند. هدف اصلی از این تغییر افزایش مقاومت در برابر استرس وارده است.

براي مثال:

- تبدیل بافت استوانه ای تنفسی مرژه داریه بافت سنگفرشی مطبق در مصرف طولانی مدت سیگار و کمبود ویتامین A.
- استوانه ای روده ای در ریفلاکس مزمن معده (مری بارت).

خلاصهای از آسیب سلولی و مرگ سلول

تغییرات سلولی به دو دسته کلی تقسیم می شوند: آسیب سلولی قابل برگشت:

تغییرات عملکردی و ساختاری هستند که با برداشته شدن محرك آسیب زا بهبود می یابند.

أسيب سلولي غير قابل برگشت و مرگ سلولي:

اگر آسیب مدت بیشتری ادامه یابد غیر قابل برگشت می شود و سرانجام باعث به وجود آمدن تغییرات ساختاری خاص و مرگ سلول می شود که اغلب به دو صورت نکروز و یا آیویتوز رخ می دهد.

جدول مقايسه نكروز و آيويتوز

أپوپتوز	نكروز	
چروکیده	متورم	اندازه سلول
دستنخورده	ازهم گسیخته	غشا
دستنخورده و محفوظ بهصورت اجسام أپوپتیک	نشت به بیرون	محتويات سلول
ندارد	دارد	التهاب

مكانيسم آسيب سلولى

عوامل اثرگذار بر آسیب سلولی عبارتنداز:

۱ – نوع آسیب، مدت و شدت آسیب

۲ – نوع، وضعیت و تطابق پذیری سلول

۳ – ناهنجاری های بیوشیمیایی و ارگان های سلولی در اینجـا بـه بررسـی چنـد مـورد از عوامل اَسیبرسـان بافتـی می پردازیـم:

تخلبه ATP

کاهش سنتز ATP و تمام شدن آن در سلول معمولاً به علت هیپوکسی و آسیب شیمیایی بروز می کند. کاهش ATPباعث به وجود آمدن اتفاقات خاصی در سلول می شود. یکی از این موارد کاهش فعالیت پمپ سدیم پتاسیم است که باعث جمع شدن آب در سلول و بادکردن آن می شود. متابولیسم سلول نیز دچار تغییر می شود، یعنی گلوکز بیشتر به صورت بی هوازی سوخته می شود و ذخایر گلیکوژن سلول تخلیه می شود. عدم عملکرد پمپ کلسیم باعث افزایش کلسیم داخل سلولی می شود. کاهش سنتز پروتئین و ایجاد پروتئین های خراب هم تشدید می شود.

أسيبميتوكندريايي

میتوکندری ممکن است بر اثر افزایش کلسیم داخل سلولی، استرس اکسیداتیو، شکسته شدن فسفولیپیدها بهوسیله فسفولیپاز و اسیدهای چرب حاصل از آنها آسیب ببیند. آسیب میتوکندری باعث ایجاد کانالهایی در غشای میتوکندری می شود که به آنها مجاری نفوذپذیری میتوکندریایی (MPT) می گویند که ممکن است با مرتن شدن آسیب، باقی بمانند.

نكته

• نکروز همواره به صورت پاتولوژیك است ولی آپوپتوز در غالب موارد به صورت فیزیولوژیك.

دلايل ايجاد آسيب سلولي

اکثر عوامل ایجاد کننده آسیب سلولی را در گروههای زیر ذکر می کنیم.

1 - هیپوکسی: یکی از مهم ترین دلایل آسیب سلولی است که با ایسکمی تفاوت دارد. در هیپوکسی فقط اکسیژن به مقدار کافی به بافت نمی رسد ولی در ایسکمی علاوه بر اکسیژن، مواد غذایی نیز به سلول ها نرسیده و دفع مواد زائد هم دچار اشکال می شود.

 ۲ - عوامل فیزیکی: آسیب مکانیکی، گرما یا سرمای شدید، تغییر شدید فشار، اشعه و الکتریسیته همگی می توانند باعث ایجاد آسیب سلولی شوند.

۳ - عوامل شیمیایی و داروها: مواد شیمیایی ساده ممکن است در غلظتهای زیاد تعادل و هموستاز را به هم بزنند در حالیکه مواد سمی در مقادیر بسیار کم هم می توانند باعث اختلال در کارکرد سلول شوند.

۴ – عوامل عفونی

۵ - عوامل ژنتیکی از قبیل سندرم داون و یا بیماری سلولی داسی

۶ - عدم تعادل غذایی: کمبود ویتامینها از علل شایع این دسته از عوامل اَسیبزا هستند.

 پاسخهای ایمونولوژیك: حساسیت – واکنشهای اتوایمیون (خودایمنی)

۸ – پیری

 ${\small 1\ -Mitochondrial\ Permeability\ Transition}$

تطابق سلولی، آسیب سلولی و مرگ سلول

ورود کلسیم به داخل سلول و ازدسترفتن هموستازی آن

ورود کلسیم باعث فعال شدن آنزیمهای متعددی می شبود که از میان آنها می توان ATPaseها، فسفولیپازها، پروتئازها و اندونوکلئازها را نام برد که خود می توانند به آسیب ایجادشده دامن بزنند.

تجمع راديكالهاي أزاد اكسيژن

رادیکالهای آزاد اتهها یا مولکولهای ناپایدار و بسیار واکنش پذیر هستند که دارای یك الکترون جفت نشده در مدار خارجی خود هستند. رادیکالهای آزاد بهمحض تشکیل، تمایل به واکنشهای اتوکاتالیتیك و ایجاد رادیکالهای آزاد، مشتق از اکسیژن هستند و عبارتند از: سوپر اکسید $(^\circ, 0_\gamma)$, پراکسید هیدروژن $(^\circ, 0_\gamma)$ و رادیکال هیدروکسیل $(^\circ, 0_\gamma)$, پراکسید هیدروژن $(^\circ, 0_\gamma)$ و رادیکال تولیدکننده رادیکالهای آزاد اکسیژن و سیستمهای پاککننده آن باعث ایجاد استرس اکسیداتیو می شود که آسیبهای پاتولوژیك متعددی ایجاد می کند. رادیکالهای آزاد در شرایط متفاوتی ایجاد می شوند مانند:

جـذب انــرژی اشـعه X یــا مــاورای بنفــش، فعالیتهــای طبیعــی شــیمیایی درون ســلول، واکنــش فنتــون (OH $^\circ$ +OH $^+$ +Fe $^\circ$ +Fe $^\circ$ +H $^\circ$ +O $^-$) و ایجــاد اکســیژن اکســیژن (NO). اثــرات ایــن رادیکالهــای اکســیژن می توانــد بســیار مخــرب باشــد کـه از آن میــان می تــوان پراکسیداســیون لیپیدهــای غشــا، تغییــرات اکســیداتیو پروتئینهــا و اَســیب DNA را بــر شــمرد.

مكانيسم سلولها جهت مقابله بااين راديكالهاي أزاد:

- انتی اکسیدان های طبیعی مثل ویتامین های C و آنتی اکسیدان های C و بتا کاروتن و A و سلنیوم.
- انزیم سوپراکسید دیسموتاز (SOD) کاتالاز گلوتاتیون پراکسیداز.

1 - Fenton reaction

نقص در تراوایی غشا

اتمام ATPسلول و اثر آنزیم لیپاز از اثرات مخرب هیپوکسی بر غشای سلول هستند و علاوه بر آنها بعضی توکسینهای باکتریایی، پروتئینهای ویروسی، اجزای کمپلمان و نیز عوامل فیزیکی و شیمیایی نیز باعث صدمه دیدن غشا می شوند. مکانیسم اثر آنها بدین شرح است: ۱-عدم عملکرد میتوکندری، ۲-نبود لیپید برای غشا، ۳-غیر طبیعی بودن اسکلت سلولی، ۴- رادیکال های آزاد و ۵-مواد حاصل از تجزیه لیپیدهای غشا. باید توجه داشت که تخریب غشای لیزوزومها باعث آزاد شدن آنزیمهای داخل آن می شود که خود می تواند باعث تخریب RNA، DNA، پروتئینها و بسیاری دیگر از مواد داخل سلول شود.

آسیب سلولی قابل برگشت و غیرقابل برگشت

عواملی وجود دارند که آسیب قابل برگشت را به سمت غیر قابل برگشت بودن و سرانجام مرگ سلولی (در اکثر موارد نکروز) پیش می برند. در میان این عوامل دو مورد تعیین کننده قطعی هستند. یکی عدم توانایی برای بازگرداندن میتوکندری ها به حالت طبیعی و دیگری آسیب شدید عملکرد غشای سلولی.

مورفولوژی آسیب سلولی و نکروز

آسيب برگشت يذير

زیر میکروسکوپ نوری دو طرح از آسیب سلولی برگشت پذیر قابل مشاهده است: ۱ – تورم سلولی و ۲ – تغییر چربی. اگر با میکروسکوپ الکترونی به سلول نگاه کنیم، تغییرات بیشتری را مشاهده خواهیم کرد مثل تغییرات غشای پلاسمایی، تغییر میتوکندری، متورم شدن رتیکولوم آندوپلاسمی و تغییرات هسته.

انواع آسيب سلولي

برگشتناپذیر	برگشت پذیر
آسیب غشای پلاسمایی	تورم سلولی
آسیب میتوکندری	تغییر چربی
کاریولیز	حبابدارشدن غشای پلاسمایی
پیکنوز	بههم خوردن شکل میکروویلیها
کاریورکسی	تغییرات میتوکندری
تورم لیزوزوم	اتساع شبکه اندوپلاسمی و کنده شدن ریبوزومها

نكروز

سلولهای نکروزشده دارای ائوزینوفیلی بیشتری نسبت به سلولهای معمولی هستند که یکی از عوامل آن، کاهش RNA درون سلولی است. سلولهای نکروز شده، سرانجام بهوسیله اشکال میلینی جایگزین میشوند. اشکال میلینی اجسام سیتوپلاسمی هستند که از دایرههای هم مرکز غشایی مشتق از اندامكهای سیتوپلاسمی آسیبدیده محل میتوکندری یا رتیکولوم اندوپلاسمیک خشن (RER) تشکیل شدهاند. علاوه بر این موارد، سلولها دارای غشای تخریبشده و بزرگشدگی میتوکندری هستند.

تغییرات هسته سلول خود را به سه شکل عمده نشان میدهد. کاریولیز کاهش بازوفیلی هسته است که بیشتر به خاطر اثر آنزیم DNAaseروی DNA بهوجود می آید. الگوی دیگر پیکنوز است که همان کوچک شدن و چروکیده شدن هسته می باشد. الگوی سوم کاریور کسیس یا تکه تکه شدن هسته و تبدیل آن به قطعات کوچک تر است.

تغییرات هستهای در نکروز

- کاریولیز: کاهش بازوفیلی بر اثر فعالیت DNase
 - پیکنوز: چروکیدگی هسته و افزایش بازوفیلی
 - کارپورکسی:هسته قطعه قطعه می شود.

نکروز به ۴ گروه اصلی تقسیم می شود که عبار تنداز:

- ا نکروزانعقادی
- ا نکروزمیعانی
- ا نکروزپنیری
- 🚺 نکروز چربی

نكروزانعقادي

در این نوع نکروز شکل کلی سلولها و بافت حفظ می شود (حداقل برای چند روز) زیرا عملکرد آنزیمهای هضم سلولی در اثر اسیدوز متوقف می شود. بیشتر موارد هیپوکسی خارج از مغز به نکروز انعقادی می انجامد.

نكروزميعاني

عفونتهای باکتریایی و قارچی و تجمع سلولهای التهابی در ایجاد این نوع نکروز نقش دارند. همچنین هیپوکسی در مغز نیز به صورت نکروز میعانی خود را نشان میدهد. در این نوع نکروز ، بافت پس از تخریب تبدیل به مایع می شود. قانقاریا یک نوع از نکروز است که در آن هر دو نوع نکروز میعانی و انعقادی دخیل هستند.

نکروز پنیری (کازئوس)

این نکروز نوع خاصی از نکروز انعقادی است که در اغلب موارد همراه با عفونت سِل دیده می شوند. در مطالعات میکروسکوپی، باقیماندههای بدون شکل

تطابق سلولی، آسیب سلولی و مرگ سلول

به صورت گرانولار دیده می شود و ساختار بافت کاملاً از بین رفته است.

نکروز چربی

این نکروز مشخصه پانکراتیت حاد است و از اثرات آنزیمهای پانکراس بر روی سلولهای چربی حاصل می شود. در این نوع نکروز تشکیل صابون کلسیمی دیده می شود.

نكروزگانگرني

نکروز انعقادی اندام تحتانی است. چنانچه اگر همراه با عفونتهای باکتریایی و نکروز میعانی شود گانگرن مرطوب عنوان می شود.

نكروزفيبرينوئيد

تشکیل کمپلکس آنتیژن – آنتیبادی در دیواره برخی شریانها.

نكته

پروتئینهای آزاد شده در جریان نکروز بافتی:

- میوکارد: تروپونین و کراتین کیناز
 - هپاتوسیت:ترانسآمیناز
- مجارى صفراوى: آلكالين فسفاتاز

مثالهایی از آسیب سلولی و نکروز

أسيب ايسكميك وهايپوكسي

این حالت از آسیب شایع ترین آسیب در موارد بالینی است و به همین خاطر درباره آن بسیار مطالعه شده است. هایپوکسی نرسیدن اکسیژن به بافت است که می تواند در اثر نرسیدن خون باشد و یا اینکه خون به میزان کافی از اکسیژن اشباع نشده باشد. در عوض ایسکمی به خاطر کم رسیدن خون است که ممکن است به خاطر انسداد مکانیکی در شریان ها یا به خاطر کاهش ناگهانی

فشار خون یا ازدستدادن خون باشد. عوارض ایسکمی به خاطر نرسیدن سوبستراهای گلیکولیز از هایپوکسی شدیدتر است. از این رو در ایسکمی، آسیب بافتی سریعتر ایجاد می شود. اگر بعد از مدتی که خون به بافت نرسید، جریان خون دوباره برقرار شود ممکن است آسیب بیشتری نسبت به حالت قبل ایجاد شود.

عوامل ایجاد آسیب در خونرسانی مجدد

- لکوسیتها: حاوی ROS (رادیکال آزاد)
 - میتوکندری:احیای ناقص 02
 - انتى بادى هاو كمپلمان: ایجاد التهاب

اگر ایسکمی مدت زیادتری باقی بماند باعث نکروز سلولی می شود. در این حالت سلولهای مرده پس از مدتی فاگوسیتوز می شوند. معمولاً اشکال میلین باقی می مانند و ممکن است بعد از آن کلسیفیه شوند.

أسيبشيميايي

- **مستقیم:**سیانوز کلرید جیوه
- غیرمستقیم: بعد از تبدیل به متابولیتهای اسیبزا تأثیر میگذارند: استامینوفن CCL4

آيويتوز

آپوپتوز الگویی از مرگ سلولی است که در آن سلول برای مردن با یك مکانیسم از قبل برنامهریزی شده آماده می شود و DNA و پروتئینهای سیتوپلاسم خود را نابود می کند. از این رو آپوپتوز به طور کامل با نکروز تفاوت دارد. آپوپتوز در شرایط فیزیولوژیك و پاتولوژیك ممکن است رخدهد. از موارد فیزیولوژیك می توان به تخریب برنامهریزی شده سلولها در حین رشد جنین، همچنین کاهش حجم بافت در افراد بالغ، ازبین رفتن نوتروفیلها بعد از التهاب حاد، ازبین رفتن لنفوسیتهایی که برضد آنتی ژنهای خودی فعال شوند و مرگ سلول براثر

سلولهای Tسایتوتوکسیك اشاره کرد. در موارد پاتولوژیك نیز آپوپتوز رخمی دهد مثل مرگ سلولی ایجاد شده بر اثر محركهای آسیب رسان، انواع خاصی از ویروسها، آتروفی بعضی از ارگانها و مرگ سلولی در تومورها و نیز در شرایط تجمع پروتئینهایی که به صورت نادرست پیچ خورده اند، همچنین نکروز بافت در شرایط انسداد مجرای آن بافت مثلاً انسداد مجرای غده پاروتید. باید توجه داشت که در مواردی که مرگ سلولی از نوع نکروز است آپوپتوز هم به مقدار کمتر رخمی دهد.

از نظر مورفولوژی آپوپتوز با نکروز متفاوت است. در آپوپتوز سلول مچاله میشود و کروماتین آن متراکم شده و بیشتر در محیط هسته جمع میشود، سیتوپلاسم جوانه میزند که به آن اجسام آپوپتوزی میگویند و سرانجام این اجسام فاگوستیوز میشوند. آپوپتوز برخلاف نکروز، التهابی به وجود نمی آورد و کشف آن در بافت شناسی مشکل تر است.

تظاهراتبيوشيميايي أيويتوز

از نظر بیوشیمیایی اتفاقاتی در سلول در هنگام آپوپتوز رخمی دهد که باعث بهوجودآمدن حالت مورفولوژی خاص آپوپتوز می شود که از آن میان می توان به موارد زیر اشاره کرد.

۱ - شکسته شدن پروتئینها: در این عمل خانوادهای از پروتئازهای سیستئینی حضور دارند که به آنها کاسپاز می گویند. این آنزیمها علاوه بر شکستن پروتئینها آنزیم DNaseرا هم فعال می کنند که به ترتیب باعث تخریب اسکلت سلولی و داربست هستهای می شوند.
۲ - شکسته شدن DNA: در این عمل یك آندونو كلئاز

۲ - شکسته شدن DNA: در این عمل یک اندونوکاناز وابسته به کلسیم و منیزیم حضور دارد که DNAرا به قطعات ۱۸۰ تا ۲۰۰ جفت بازی می شکند.

۳ - شناسایی برای فاگوسیتوز: سلولهای آپوپتوزی فسفاتیدیل سرین را در لایه خارجی غشای خود بروز میدهند که به عنوان یك مار کربرای فاگوسیتوز عمل می کند.

مكانيسمأ پوپتوز

مسيربرونزاد

این الگوی آپوپتوز با واسطه گیرندههای سطح سلول به نام گیرندههای مرگ بهوجود می آید. بهترین و شناخته ترین مثال برای این مورد، گیرنده نوع یك به شناخته ترین مثال برای این مورد، گیرنده نوع یك TNF (TNFR1) به همراه یك پروتئین مرتبط به نام پیدا کند، ۳مولکول است که وقتی به لیگاند خود (Fas L) ارتباط مرگ آنها به مولکولی به نام FADD می چسبد. این مولکول کاسپاز کار هم جمع شدند همدیگر را برش مولکول کاسپاز کنار هم جمع شدند همدیگر را برش می دهند و فعال می کند و آپوپتوز را می دیگری را به صورت آبشاری فعال می کند و آپوپتوز را به وجود دارد دیگری را به صورت آبشاری فعال می کند و آپوپتوز را که به کاسپاز ۸می چسبد ولی نمی تواند آن را برش دهد و در مهار آپوپتوز نقش دارد.

مسیر درون زاد (میتوکندریایی)

این الگو به دلیل افزایش نفوذپذیری دیواره میتوکندری و افزایش غلظت مواد تحریك کننده آپوپتوز است. خانواده مولکولی مهارکننده آپوپتوز مولکولی مهارکننده آپوپتوز هستند. هنگامی که این خانواده بهوسیله گروه دیگری از مولکول ها مثل Bak جایگزین شود، سلول به سمت آپوپتوز پیش میرود. سیتوکروم کنیز از موادی است که از داخل میتوکندری به بیرون نشت می کند و آپوپتوز را تخریب می کند. درحقیقت در این الگو تعادل بین مولکول های تحریك کننده آپوپتوز و مهارکننده آن در مورد سرانجام سلول تصمیم می گیرد.

کاسپازهای آغازگر آپوپتوز ← مسیر خارجی:۸ مسیر خارجی:۹

تطابق سلولی، آسیب سلولی و مرگ سلول

مهارگر کاسپاز: FLIP

- الم قاکتورهای پیشبرنده آپوپتوز: Bax-Bak
- ▼ فاکتورهای مهارکننده آپوپتوز: ۲-BclXL-Bcl

نكته

• در جریان آپوپتوز به واسطه لنفوسیتهای T سایتوتوکسیك، کوآنزیمهای آزادشده پروتئینهای سلول را در محل اسیدآمینه اسپارتات میشکنند. LTCهابهطور مستقیم و مستقل از ۲ مسیر آپوپتوز، مرگ سلول را ایجاد می کنند اما گاهی مسیر خارجی هم کمك کننده است.

فازاجرايي

کاسپاز یعنی پروتئازی که در محل فعال خود سیستئین دارد و پروتئینهای دیگر را از محل اسید آمینه آسپارتات برش می دهد. کاسپازهای شروع کننده، کاسپاز-۸ و کاسپاز-۹ هستند که به نوبه خود کاسپازی اجرائی یعنی کاسپاز-۳ و کاسپاز-۶را فعال می کنند. این کاسپازها پروتئینهای اسکلت سلولی و ماتریکس هسته را برش می دهند و نیز آنزیم غیر فعال DNase سیتوپلاسمی را فعال می کنند.

مثال هايي از أپوپتوز

مواردی که باعث آپوپتوز می شوند عبارتنداز: نبود فاکتورهای رشد یا هورمونها، وجود گیرندههای مرگ و فعال شدن آنها و نیز وجود مواد آسیبرسان. در اینجا به چند مثال در این باره می پر دازیم:

۱ – آپوپتـوز بعـد از قطع فاکتور رشـد که بـه عنوان مثال لنفوسـیتها را می توان نـام برد.

۲- أپوپتوز بعداز أسيب به DNAكه مولكول P53در
 اين حالت نقش اساسي دارد.

۳- آپویتوز به علت گیرندههای TNF

۴-آپوپتوز به علت فعال شدن سلولهای لنفوسیت آکه از طریق پرفورین و گرانزیم عمل خود را انجام میدهند.

> ۵ – تجمع پروتئینهای بد پیچ خورده. برای مثال:

پروتئین در گیر	بيمارى
پريونها	بیماری کروتزفلد– جاکوب
Αβ پېتيد	ألزايمر
LDL رسپتور	هیپر کلسترولمی فامیلی
تنظیم گر هدایت عرض غشاء (اختلال انتقال کلرید)	کیستیک فیبروزیس
زيرواحد β هگزوز اَمينيداز	تا <i>ی –</i> ساکس

نكته

• وظیفه پیچخوردن صحیح پروتئین بر عهده چپرونها است.

تجمعات داخل سلولی

مواد به دلایل متفاوتی در داخل سلول تجمع مییابند. از این میان می توان مواد زیر را نام برد.

۱ - مواد ممکن است با سرعت نرمال تولید شوند ولی سرعت متابولیسم برای ازبین بردن آنها کافی نباشد. ۲- یك ماده داخلی و یا خارجی به خاطر نقص در سیستم ژنتیکی سلول و عدم توانایی متابولیسم آن در سلول تجمع می بابد.

۳-مادهای در سلول تجمع می یابد که خارجی است و سلول اصلاً توانایی از بین بردن آن را ندارد و نیز نمی تواند آن را به بیرون انتقال دهد.

ماهیت ماده تجمع یافته هر چه باشد باعث می شود که سلول نتواند مواد مورد نیاز خود را به صورت صحیح ذخیره کند. مواد اصلی را که در سلول تجمع می یابند را در اینجا ذکر می کنیم.

لبينها

تمامی لیپیدها می توانند در سلول تجمع یابند. در اینجا ما فقط در مورد تری گلیسریدها و کلسترول بحث می کنیم.

استئاتوز (تغییر چربی)

استئاتوز به جمع شدن غیر طبیعی تری گلیسریدها در سلولهای پارانشیمی می گویند. این تغییر در اکثر موارد در کبد دیده می شودولی در قلب، عضلات و کلیه هم ممکن است اتفاق بیفتد. خروج تری گلیسریدها از کبد نیازمند و از طریق جریان خون از کبد بیرون می رود. برای مشاهده چربی در هپاتوسیتها از رنگ سودان ۴ یا اویل ردا استفاده می شود که چربی را قرمز مایل به نارنجی رنگ می کنند. در تصویر میکروسکوپی از هپاتوسیت، می توان مشاهده کرد که واکوئل چربی هسته را به کناری فشرده مشاهده کرد که واکوئل چربی هسته را به کناری فشرده کرده است و حالت حلقه انگشتر به سلول داده است.

كلسترول

تجمع کلسترول را در قسمتهای مختلفی از بدن می توان دید که مهمترین آنها عبارتند از:

۱ – آترواسکلروز که به تجمع کلسترول در دیواره رگها گفته میشود.

 ۲ – زانتوما که همان تجمع کلسترول در داخل سلولهای ماکروفاژ است.

۳- کلسترولوزیس تجمع ماکروفاژهای دارای کلسترول در داخل لامینایروپریای کیسه صفراست.

پروتئين

تجمع پروتئین در داخل سلول اکثرا به صورت قطرههای گردائوزینوفیل است. مثالهایی از این تجمع در زیر بیان می شود:

قطركهایی در توبول پروگزیمال كلیه بهخاطر بازجذب پروتئینها این حالت در مواردی اتفاق میافتد كه بهخاطر عدم عملكرد صحیح كلیه مقدار زیادی از پروتئینها در ادرار از دست میروند. در برخی از پلاسماسلهای فعال ساخت ایمونوگلوبینها ،مقادیربیش از حدپروتئین در ERتجمع كرده و ایجادانكلوزیونهای بزرگ و ائوزینوفیل بهنام اجسام راسل می كنند.

تجمع رنگدانهها

- برون زاد: كربن ايجاد آنتراكوز
 - درونزاد (
- **ملانین:** تولید به وسیله ملانوسیتهای پوست
 - **لیپوفویشن:** رنگدانه فرسودگی (پیری)
- هموسیدرین: مشتق از هموگلوبین رنگ آمیزی

با آبی پروس

نكته

- رسوب بیش از حد هموسیدرین همورسیدروز
 - رسوب بیش از حد آهن هموکروماتوز ارثی

كلسيفيكاسيون پاتولوژيك

کلیسفیکاسیون پاتولوژیك، رسوب نمكهای کلسیم به همراه مقادیر کمتری از نمكهای آهن، منیزیم و دیگر نمكهاست. هنگامی که این اتفاق در محل بافت در حال مرگ به آن کلسیفیکاسیون دیستروفیك می گویند ولی اگر در بافت نرمال هم رسوب رخمی دهد ایجاد شود.

تطابق سلولی، آسیب سلولی و مرگ سلول

به آن کلیسفیکاسیون متاستاتیك میگویند که بیشتر به خاطر افزایش کلسیم خون رخمیدهد و متعاقبا ایجاد هیرکلسترولمی میکند.

كلسيفيكاسيون ديستروفيك

این حالت می تواند در تمامی انواع نکروز رخدهد و همچنین در اکثر موارد آتروماها (تجمع چربی در رگها) و آترواسکلروزنیز دیده می شود. هنگامی که این حالت در دریچههای قلبی خراب اتفاق می افتد کارایی آنها را از آنچه که هست بدتر می کند. اولین مرحله کلسیفیکاسیون، در میتوکندری های سلولهای در حال مرگ اتفاق می افتد.

كلسيفيكاسيونمتاستاتيك

همان طور که گفته شد در حالت هیپر کلسمی رخمی دهد: مواردی که ممکن است باعث هیپر کلسمی شوند عبار تنداز:

۱-افزایش تولید هورمون پاراتیروئید

۲ - تخریب بافت استخوانی

۳-بیماریهای مرتبط با ویتامین D

۴–نارسایی کلیه

کلسیفیکاسیون دیستروفیک 🔶 🏿 شور

شروع داخل سلولی: در میتوکندری خارج سلولی: در وزیکولهای محدود به غشا در غضروف و استخوان (وزیکولهای ماتریکس)

بشرفت

داخل سلولی خارج سلولی

از عوامل پیرشدن سلولی می توان به تجمع آسیبهای DNA، از کار افتادن آنزیم تلومراز و نیز تجمعات داخل سلولی اشاره کرد.

نكته

• در سلولهای سرطانی مانند Germ cellها پیری نداریم.

پیرشدن سلولی

پیرشدن سلولی به علت کاهش در توانایی تقسیم و نیز طول عمر سلولها به خاطر مواجه شدن با مواد برون زاد و نیز تجمع مواد در داخل سلول اتفاق می افتد. سرانجام در سلول لیپوفوشین تجمع می یابد. همچنین می توان شواهدی از آسیب اکسیداتیو و فرآورده های گلیکاسیون را مشاهده کرد. در سندرم وِرنِر سلول ها به سرعت پیر می شوند و مدت عمر آنها کاهش می یابد.

پرسشهای فصل ۱

A-دختر ۱۵ ساله با هپاتیپ A دچار تهوع و زردی مختصر شده است. در مطالعات آزمایشگاهی بیلی روبین سرم fmg/dL و آنزیمهای کبدی (AST, ALT) دو برابر شده اند. محتمل ترین علت افزایش این آنزیمها کدام

الف) اتوفاري ليزوزومها

ب) کلامپینگ کروماتین هسته (Clumping)

ج) اختلال (Defect) در غشاء هسته

د) تورم میتوکندری

Y-در اثر قرار گرفتن سلولها در معرض اشعه Xهیدرولیز آب ایجاد می شود. کدام یک از آنزیمهای زیر نقش محافظتی در مقابل این آسیب دارد؟

الف)فسفولىپاز ب)گلوتاتيون پراكسيداز ج)اندونوكلئاز د) پروتئاز

۳- در بررسی میکروسکپی رسوب مواد هموژن ائوزینوفیل صورتی رنگ در اطراف شریانهای کوچک در پوست همراه با سلولهای التهابی دیده می شود. واژه ای که پاتولوژیست در گزارش به کاربرده است کدام است؟

الف) Coagulative necrosis

- رب) Fibrinoid necrosis
- ج) Liquefactive necrosis
- د) Caseous necrosis

۴- کدام یک از زوج عبارتهای زیر در مورد رنگ دانهها
 (پیگمان)صحیحاست؟

الف) افزایش ملانین در پوست: به واسطه مهار آنزیم تیروزیناز در اثر اشعه ماوراء بنفش ب) رنگ دانه ای که با رنگ آمیزی PAS آبی می شود:

ب) ربک دانهای که با ربک امیزی PAS ابی می افزایش بیلی روبین کونژوگه در کبد

ج) رنگ دانه قهوهای رنگ در قلب: در افراد مسن به واسطه اثر مزمن رادیکالهای آزاد بر چربیهای اشباع د) رنگ دانه زرد طلایی در کبد: ناشی از اثر سمی تتراکلرور کربن بر کبد

۵- مرد ۴۶ سالهای با سابقه بیماری روماتیسمی قلب و تنگی شدید دریچه ی میترال، در ضمن عمل جراحی قلب فوت می کند. در اتوپسی، پاتولوژیست تعداد فراوان Heart failure cell را گزارش کرده است. این یافته در نتیجه کدامیک از عوامل زیر پدید آمده است؟

الف) فعال شدن فرايند انعقاد

ب) پرخونی مزمن پاسیو ریهها

ج) اَسیب هیپوکسیک میوکارد

د)القاء أيويتوز

۶-کدام یک از موارد زیر از نماهای آسیب برگشتناپذیر در سلولهاست؟

الف) تورم سلولي

ب) تجمع چربی

ج) از دست دادن میکروویلی ها

جي ار حست دادل ديد حروويدي

د) افزایش ائوزینوفیلی سلولی و تغییرات هستهای

۷-در اترومهای مربوط به مراحل پیشرفته اترواسکلروز به طور محتمل تر کدام یک از تغییرات هیستوپاتولوژیک زیر مشاهده می شود؟

الف) رسوب مواد آمیلوئیدی

ب)كلسيفيكاسيون ديستروفيك

ب) مسيت مييون ديستروت

ج)رسوب پيگمان ليپوفوشين

د) آماس گرانولوماتوز

۸-بررسی میکروسکوپی حبابچههای هوایی ریه نشان دهنده ماکروفاژهای محتوی رنگدانهای است که با رنگ آمیزی پرشین بلورنگ می گیرد احتمال ایجاد این ضایعه بهوسیله کدام یک از بیماری های زیر بیشتر است؟

تطابق سلولی، آسیب سلولی و مرگ سلول

الف) سل ریوی ب) شوک عفونی ج) انفار کتوس مغز د) نارسایی قلب چپ

۹- توانایی نوسازی خود و تکثیر نامتقارن از مشخصات اصلی کدام یک از سلولهای زیر است؟

الف) سلول های دایمی

ب) سلول های پایدار

ج)سلولهای پارانشیمی

د) سلول های بنیادی

۰۱- تبدیل سلولهای استوانه ای به سلولهای سنگفرشی بالغ در کدامیک از بافتهای زیر اتفاق می افتد و عامل آن چیست و چه نام دارد؟

الف) مخاط برونش در سیگاریهای مزمن – متاپلازی ب) در مخاط مری در اثر تماس اسید معده بهواسطه رفلاکس-دیسپلازی

ج) در مخاط چشم در اثر نور آفتاب- آناپلازی

د) در مخاط بینی در اثر آلرژی – نئوپلازی

۱۱-در ارتباط اثر تتراکلرور کربن و ایجاد تغییرات چربی در کبد کدامیک از موارد زیر صحیح است؟

الف) تخریب شبکه آندوپلاسمیک (ER) در کمتر از

۳۰ دقیقه بهواسطه رادیکال های آزاد

ب)افزایش سنتز پروتئین در سلولهای پارانشیمی کبد بعد از ۲ ساعت

ج)افزایش ورود مواد چربی به داخل کبد

د) تحریک سنتز آپوپروتئین در سلول های کوپفر کبد

۱۲- کدام یک از دو واژه زیر تواماً ضایعه غیرقابل برگشت را بیان می کند؟

Apoptosis-necrosis (الف

ب) Neoplasia-aplasia

ج) Atrophy-metaplasia

Hyperplasia- dysplasia (ג

۱۳-فعالیت آنزیم تلومراز در کدامیک از سلولهای زیر دیده می شود و فقدان آن منجر به چه تغییری می شود؟ الف) All of somatic Cells – پیری

ب Stem Cells (بیری

ج) Neurons- أيويتوز

د) Endocrine cells - اَپوپتوز

۱۴-نخستین علامت اَسیب برگشت پذیر سلول کدام مورد

زير است؟

الف)کاریولیز ب) تغییر چربی

ج) التهاب حاد د) تورم سلولي

۱۵-در گزارش پاتولوژی رسوب نواری شکل ائوزینوفیل در اطراف شریانهای با قطر متوسط گزارش شده است. این نمارا پاتولوژیست با کدام یک از واژههای زیر بیان می کند؟

الف)نکروز انعقادی ب)نکروز فیبرینوئید

ج)نکروز میعانی د)نکروز پنیری

۱۶-انفار کتوس در کدام عضو زیر از نوع هموراژیک است؟

الف)قلب ب) روده بزرگ

ج)طحال د)كليه

۱۷- در بررسی بافت شناسی مخاط مجاری تنفسی آقای ۵۰ ساله با سابقه ۲۰ سال مصرف سیگار، مناطقی از پوشش تنفسی، با بافت سنگفرشی مطبق جایگزین شده است. در خصوص این یافته همه گزینهها صحیح است،

الف) این یافته جایگزین سلول بالغ انواع دیگر است که به شکل غیرقابل برگشت رخ می دهد.

ب) وقوع این پدیده می تواند منجر به کاهش عملکرد یا احتمال تبدیل به بدخیمی شود.

ج) سازگاری در مقابل استرس یا واکنش به تغییرات یاتولوژیک اساس وقوع این پدیده است.

د) تغییر در مسیر تمایز سلولهای بنیادی منجر به تغییر در فنوتیپ سلول می شود.

ياسخنامه فصل ١

گزینه	سؤال	گزينه	سؤال
الف	١٢	ج	١
ب	۱۳	ب	۲
٥	18	ب	٣
ب	10	ج	٤
ب	17	ب	٥
الف	۱۷	ب	٦
ج	١٨	ب	٧
ح	19	٥	٨
ب	۲+	٥	٩
ب	71	الف	1+
٥	77	الف	11

۱۸-کدامیک از انواع نکروزهای زیر معمولاً در پاسخهای ایمنی که عروق خونی را درگیر می کنند دیده می شود؟ الف) نکروز میعانی ب) نکروز کاز ئوس ج) نکروز انعقادی ج) نکروز انعقادی

۱۹-کدام مورد زیر رسوب کلسیم از نوع دیستروفیک (در مقابل متاستاتیک)رابیان میکند؟ الف) ساختار استخوانی در بیماری پاژه

الف) ساختار استخوانی در بیماری پاژه ب) پارانشیم کلیه در نارسایی کلیه ج) پلاک اَتروفی در اَترواسکلروز د) ساختار عروقی در تومور پاراتیروئید

۰۲- فعالیت تلومراز در کدامیک از سلولهای زیر بیشتر است؟

(ب) Stem Cell (ب) Germ Cell (ج) Skin Somatic Cell (ح) GI Somatic Cell

۲۱- در بیماری که به دنبال آمبولی به شریان کاروتید دچار
 آنفارکتوس لوب تمبورال مغزی شده است. انتظار وقوع
 کدام نوع نکروز در پارانشیم مغزی را داریم؟

الف)انعقادی ب)میعانی ج)فیبرینوئید د)گانگرنوس

د) نارسایی کلیوی

۲۲-در کدام یک از موار زیر کلسیفیکاسیون ایجاد شده از نوع متاستاتیکاست؟ الف)استنوز دریچه آئورت ب) آترومهای آترواسکروتیک ج)نکروز توموری



التهاب حاد و مزمن

التهاب حاد

التهاب حاد دارای ۳ جزء اصلی است:

۱ – تغییر در اندازه رگها که باعث می شود خون بیشتری به بافت برسد.

۲- تغییرات در نفوذپذیری عروق کوچك که به پروتئینها و سلولهای خونی اجازه میدهد وارد فضای بین بافتی شوند.

۳- مهاجرت، تجمع و فعال شدن لوكوسيتها در محل إيجادالتهاب.

محركهاى ايجاد التهاب حاد

التهاب حاد ممکن است به خاطر محركهای متعددی ایجاد شود كه در اینجا تعدادی از آنها را ذكر می كنیم:

۱ – **عفونتها** (باکتریایی، قارچی و یا ویروسی)

۲–تروما

۳-مواد شیمیایی و یا آسیبهای فیزیکی

۴-نکروز بافت

۵-اجسام خارجی

۶- پاسخهای ایمنی (ازدیاد حساسیت)

مشخصات اصلى التهاب

التهاب، اتفاقی پیچیده است که در پاسخ به میکروبها یا آسیب وارده به سلول رخمیدهد و شامل پاسخ عروقی، مهاجرت و فعال شدن لکوسیتها و پاسخهای سیستمیک است. پاسخ التهابی اکثرا همراه با ترمیم دیده می شود. التهاب در اصل، یک پاسخ حفاظتی است که هدف آن رهایی یافتن از عاملی است که در شروع، آسیب را ایجاد کرده و همچنین آسیبهایی که آن عامل به وجود آورده است. پاسخ التهابی دارای ۲ جزء اصلی است. یکی پاسخ عروقی و دیگری پاسخ سلولی، علاوه بر آن از نظر سرعت عمل نیز می توان آن را به دو نوع حاد و مزمن تقسیم بندی کرد. تمامی اتفاقاتی که در التهاب رخمی دهد، به خاطر اثر تحریکی میانجی های شیمیایی است که به وسیله سلول های خونی یا سلول های بافت آسیب دیده تولید می شوند.

شناسايىميكروبها

شناسایی پاتوژن ها بر عهده گیرندههای خاصی به نام TLR است که در دندریتیك سلها، ماکروفاژها و سلولهای اپی تلیال وجود دارد که به واسطه اسید چرب، کلسترول و اورات تحریك می شود.

تغييراتعروقي

آنتی بادی ها و لکوسیتها که ۲ مورد از عوامل مهم دفاعی بدن هستند در خون وجود دارند از این رو عملکرد عروقی در هنگام التهاب نقش بسیار مهمی دارد.

تغییر در جریان خون و قطر عروق

این تغییرات به سرعت بعد از آسیب ایجاد شده و بسته به شدت آسیب، بیشتر می شوند. از این میان گشاد شدن عروق که بیشتر به خاطر اثر هیستامین و اکسید نیتریك بر عضلات صاف عروق منشاء می گیرد، بسیار مهم است. بعد از گشاد شدن عروق، افزایش نفوذپذیری رخمی دهد و با خارج شدن مایعات از خون، غلظت خون بالا رفته و استاز رخمی دهد. در این هنگام لکوسیتها مخصوصا نوتروفیل ها فرصت می یابند که به داخل بافت نفوذ کنند.

افزایش نفوذپذیری عروق

این اتفاق یکی از مشخصه های اصلی التهاب حاد است که خود با چند مکانیسم رخمی دهد.

۱- ایجاد فاصله بین سلولهای اندوتلیال در **ونولها** این حالت معمولاً ونولهایی را که بین ۲۰ تا ۶۰ میکرون قطر دارند بیشتر از بقیه درگیر می کند. عامل انقباض اندوتلیوم ونولها:

- کوتاه مدت: لکوترین برادی کینین هیستامین
 - 1-IL-TNF:بلند مدت

۲- آسیب مستقیم سلولهای اندوتلیال که باعث نکروز و کنده شدن سلولهای اندوتلیال می شود و نام دیگر آن پاسخ سریع و پایدار است.

۳- پاسخ تأخیری و پایدار که بعداز ۲ تا ۱۲ ساعت تأخیر رخمی دهد و برای چندین ساعت تا چند روز باقی می ماند.

۴- آسیب اندوتلیوم بر اثر فعالیت لکوسیتها: لکوسیتهایی که سریعا به منطقه میرسند رادیکالهای آزاد اکسیژن و دیگر مواد سمی را از خود آزاد میکنند که میتواند به سلولهای اندوتلیال آسیبرسانده و نفوذپذیری عروق را افزایش دهد.

۵- افزایش ترانسسیتوز که فاکتور VEGF را در آن دخیل میدانند.

۶- نشت عروق تازه تشکیل شده: در حین ترمیم عروق جدیدی ساخته می شوند که ممکن است هنوز کارایی کافی را نداشته باشند و خون و سلول های آن بتوانند از طریق این نشتها وارد بافت شوند.

فرأيندهاي سلولي

يك عمل مهم التهاب، أوردن سلولهاي التهابي به محل آسیب و فعال کردن این سلول هاست. مهاجرت لکوسیتها از داخل رگ تا بافت را می توان به ۳ قسمت عمده تقسیم بندی کرد:۱-در داخل لومن رگ ، لکوسیتها به طرف دیواره رگ کشیده می شوند سپس در امتداد ديواره غلت مي خورد تا اينكه به اندوتليوم مي چسبند. ۲- پس از این لکوسیتها بهوسیله عمل دیاپدز از بین سلولهای اندوتلیوم عبور می کنند. ۳- سیس در داخل بافت به سمت منشاء مواد كموتاكتيك حركت مي كنند. باید توجه داشت که در این میان مولکول های زیادی نقش دارند. به عنوان مثال selectin-E وselectin-P در روی أندوتليوم به ليگاندهايشان بر روى سلول لكوسيت متصل مى شوند ويك چسبندگى كم به وجود مى آورند. سپس اینتگرین روی لکوسیتها ـ که به خاطر وجود کموکینها دارای میل ترکیبی بیشتری شدهاند ـ به لیگاند خود یا همان (I-ICAM) متصل می شود. PECAM-1یا

التهاب حاد و مزمن

CD31 نیز در دیاپدز نقش دارد. همه این گیرندهها و لیگاندها در فرآیند التهاب نقش دارند و اختلالات ژنتیکی آنها می تواند مشکلات بسیاری برای فرد بیمار ایجاد کند. سلکتین اتصال ست و اینتگرین اتصال محکم ایجاد می کند.

P **سلکتین**:روی پلاکت و اَندوتلیوم L **سلکتین**:روی لکوسیت E **سلکتین**:روی اَندوتلیوم

سه نوع سلكتين

كموتاكسي

بعد از اینکه لکوسیتها از داخل خون وارد بافت شدند بهوسیله مکانیسمی به نام کموتاکسی به سوی محل آسیب حرکت می کنند. مواد مختلفی می توانند باعث کموتاکسی شوند. دستهای از اینها مواد اگزوژن هستند مانند تولیدات باکتریها و یا پپتیدهایی که دارای –Nفرمیل متیونین هستند. گروه دیگری از مواد، مولکولهای آندوژن هستند که از بین آنها مولکولهای C5a، لکوترین B4 و بعضی سایتوکاینها مثل یا—8از بین مهمتر به نظر می رسند.

- عفونت باکتریایی ۲۴ ساعت اول نوتروفیل بعد مونوسیت
 - التهاب حاد درگیری ویروسی لنفوسیت
- افزایش حساسیت افزایش حساسیت ائوزینوفیل

استثناعا در عفونت با سودومونازی **چند روز اول** نوتروفیل است.

فعال شدن لكوسيتها

هنگامی که لکوسیتها فعال می شوند، اتفاقات متعددی می افتد که در اینجا به بررسی آنها می پردازیم. عمل اول ایجاد متابولیتهای اسید آراشیدونیك است. عمل دیگر رهاشدن آنزیمهای لیزوزومی از لکوسیتها و نیز ترشح سایتوکاینها که التهاب را شدت می بخشد.

فاكوسيتوز

فاگوسیتوز شامل ۳ مرحله اصلی و مهم است:

۱- شناخت و اتصال به مولکولی که قرار است بهوسیله لکوسیت بلعیده شود. ۲- در بر گرفته شدن جسم و تشکیل واکوئل فاگوسیتوزی ۳- کشتن یا از بین بردن آنچه که بلعیده شده است.

سلول برای شناخت و اتصال از گیرنده های متعددی استفاده می کنید. گیرنده های مانوز به قنید مانوز انتهایی مولکول های بیگانه می چسبند، گیرنده های لاتشخوری نیز علاوه بر طیف گسترده ای از میکروب ها، به LDL های اکسید شده نیز می چسبند. عمل بلعیدن به وسیله پلیمریزه شدن مولکول های اکتین به وقوع می پیوند و سرانجام برای از بین بردن آنچه فاگوسیتوز شده انفجار اکسیژنی رخمی دهد. مسیر میلوپراکسیداز نیز با تولید مولکول های دارای کلیر به از بین بردن باکتری ها و ارگانیسهها کمک می کنید. آنزیم های باکتری ها و ارگانیسیمها کمک می کنید. آنزیم های نیز در از بین بردن باکتری ها و انگل ها دخیل هستند. نیز در از بین بردن باکتری ها و انگل ها دخیل هستند. باید توجه داشت که در بسیاری موارد، مواد سمی داخل باید توجه داشت که در بسیاری موارد، مواد سمی داخل لکوسیتها به فضای سلولی آزاد می شود که این خود باعث آسیب بیشتر به بافت دچار التهاب می شود.

نقص عملكر دلكوسيتها

از میان نقصهای ژنتیکی موجود در مولکولهای مورد نیاز برای فرآیند التهاب چندین مورد را ذکر می کنیم. یکی از مهم ترین آنها نقص چسبندگی لکوسیتی نوع ۱ و ۲ است که به ترتیب به خاطر نقص در اینتگرین و رسپتورسلکتین است. بیماری گرانولوماتوز مزمن نیز به خاطر عدم رخداد انفجار اکسیژنی و ناتوانی در از بین بردن میکروبهای فاگوسیتوز شده است. بیماری شدیاك میگاشی به علت عدم عملکرد صحیح پروتئینهای مسئول در اتصال غشاهای سلولی است.

ميانجي هاى شيميايي التهاب

میانجی های شیمیایی یا از پلاسما منشاء می گیرند و یا از سلول ها و ساخت آنها بهوسیله مواد باکتریایی و یا مواد داخلی مثل سیستم کمپلمان و یا کینین تحریك می شود. بعضی از این میانجی ها نیازمند اتصال به گیرنده خاصی هستند ولی بعضی دیگر خود دارای فعالیت آنزیمی هستند. بعضی از میانجی ها می توانند آزاد شدن دیگر میانجی ها را تسهیل کنند که آنها می توانند اثری مشابه یا متضاد اثر میانجی اول داشته باشند. اکثر میانجی ها نیمه عمر پایینی دارند و زود تخریب می شوند و بعضی نیز با آنزیمهای مختلف غیر فعال می شوند.

أمينهاي مؤثر برعروق

از میان آمینهای مؤثر بر عروق، هیستامین و سروتونین بسیار مهم هستند زیرا بهصورت آماده شده در سلول وجود دارند و هنگام نیاز اولین میانجی هایی هستند که آزاد می شوند.

فيستلمين

هیستامین به میزان زیاد در بافتها وجود دارد ولی ماست سلها بیشترین مقدار آن را دارا هستند. علاوه

بر ماستسلها، هیستامین در بازوفیلها و پلاکتها نیز دیده می شود. محركهای زیادی موجب آزادشدن هیستامین می شوند که از آن میان می توان موارد زیر رانام برد: ۱-آسیب فیزیکی از قبیل تروما، سردی و یا گرمی ۲-فرآیندهای ایمنی که با اتصال آنتی بادی ها به ماستسلها شروع می شوند. ۳-آنافیلوتوکسینها (C5a و C3a) ۴-پروتئینهای آزادکننده هیستامین ۵-نوروپپتیدها مثل ماده P و ۶-سایتوکاینها مثل ماا-1و ماا-8در انسانها هیستامین باعث گشادشدن آرتریولها و افزایش نفوذ پذیری ونولها می شود و گیرندههای اصلی آن نفوذ پذیری سلولهای آندوتلیال است.

سروتونين

سروتونین در پلاکتها و سلولهای انتروکرومافین موجود است. هنگامی که پلاکتها در اثر برخورد با کلاژن تجمع پیدا کردند، از آنها سروتونین آزاد می شود و باعث افزایش نفوذ پذیری عروق می شود.

يروتئينهاي يلاسما

سه گروه از پروتئینهای پلاسما نقش مهمی در فرآیند التهاب دارند. این سه گروه عبارتند از: سیستم کمپلمان، سیستم کینین و سیستم انعقادی

سیستم کمپلمان: سیستم کمپلمان از ۲۰ پروتئین مختلف تشکیل شده است که بیشتر در پلاسما وجود دارند. پروتئینهای کمپلمان بهصورت غیر فعال در خون وجود دارند و از ۲۵تا ۲۵ شمارهگذاری شدهاند. از شکسته شدن این پروتئینها، دیگر اجزای سیستم بهوجود میآیند. اعمال بیولوژیک سیستم کمپلمان به دو دسته کلی تقسیم میشود که یکی لیز سلولی بهوسیله کمپلکس حملهکننده غشایی (MAC) و دیگری اثر قطعات شکسته شده پروتئینهای کمپلمان است. این سیستم، اعمال مختلفی را در التهاب حاد بر عهده دارد. در فرایند عروقی، این سیستم می تواند

التهاب حاد و مزمن

آزاد شدن هیستامین را تسهیل کند. قطعات شکسته شده کمپلمان مثل C3a و C5a که به آنها آنافیلوتوکسین می گویند مانند ماست سلها در پدیده آنافیلاکسی شرکت دارند. C5a یك عامل مهم کموتاکتیك است که باعث چسبیدن، کموتاکسی و فعال شدن لکوستها می شود. C3b عنوان اُپسونین عمل کرده و فاگوسیتوز را تسهیل میکند. پس:

- C3a و C5a أنافيلاتوكسيك
 - اپسونین: C3b
 - € C5a: کموتاکتیك

سيستم كينين: سيستم كينين بهوسيله أنزيم كاليكرئين مى تواند يك پروتئين پلاسما را به نام كينينوژن را به پپتیدهای مؤثر بر سیستم عروقی تبدیل کند. فعالیت سیستم کینین باعث تولید برادی کینین می شود که باعث افزایش نفوذپذیری عروقی شده و نیز با گشاد کردن عروق و انقباض عضلات صاف باعث درد در بافت می شود. سیستم کینین با سیستم انعقادی در ارتباط نزدیك است. سیستم انعقادی: در بین مولکولهای مختلف موجود در سیستم انعقادی ترومبین به صورت پلی بین این سیستم و فرآیندالتهاب عمل می کند. فاکتور XII فعال علاوه بر القاى لخته مى تواند سيستم فيبرينوليزى را فعال كند. مولكول فعال كننده پلاسمينوژن با فعال كردن پلاسمینوژن باعث تولید پلاسمین می شود. پلاسمین در ليزكردن لخته بسيار مهم است. علاوهبراين، پلاسمين مى تواند مولكول C3رانيز بشكند و آن را تبديل به اجزاى فعال کمپلمان کند. قطعات فیبرین خردشده توانایی افزایش نفوذپذیری عروقی را دارا هستند. در ضمن ، این پلاسمین می تواند فاکتور هاگمن را نیز فعال کند. فاکتور هاگمن (XII) فعال شده می تواند ۴ سیستم مرتبط باالتهاب را فعال كند: ١- سيستم كينين ، ٢- سيستم انعقادی، ۳- سیستم فیبرینولیزی و ۴- سیستم کمیلمان. با توجه به مطالب ذكر شده مى توان گفت كه التهاب و

سیستم انعقادی تنگاتنگ هم عمل می کنند. التهاب باعث صدمه به آندوتلیوم شده که خود باعث فعال شدن سیستم انعقادی می شود. به علاوه فعال شدن آبشارهای سیستم انعقادی با اثر ترومبین می تواند التهاب را شدت بخشد.

متابوليتهاى اسيدآر اشيدونيك

يروستاگلاندينها، لكوترينها و ليپوكسينها خود میانجی های مهم التهاب و از متابولیت های اسید آراشیدونیك به حساب می آیند. این میانجی ها که به ایکوزانوئید نیز معروفند به صورت هورمون هایی با طول اثر کوتاه عمل می کنند. دو مسیر لیپوکسیژناز و سیکلواکسیژناز برای تبدیل اسیدآراشیدونیك به این فرآوردهها وجود دارد. چرخه سیکلواکسیژناز دارای دو آنزیم شروع کننده اولیه است که یکی I-COX و دیگری 2-COX است. سرانجام این چرخه تولید پروستاگلاندین های مختلف، پروستاسایکلین و ترومبوکسانها است. پروستاسایکلین یك گشادكننده عروقی است و علاوه بر أن از تجمع پلاکتها جلوگیری می کند و اثر سایر میانجی ها را در افزایش نفوذپذیری رگ تقویت می کند. پروستاگلاندین ها در یاتوژنز درد و تب نیز دخیل هستند. آنزیم COX-1علاوه بر تولید میانجی های دخیل در التهاب برای هوموستاز و کارکرد طبیعی بدن نیز لازم است ولی COX-2 بیشتر میانجی هایی را تولید می کند که هدف آنها ایجاد التهاب است.

مسیر دیگر برای متابولیسی اسید آراشیدونیك، مسیر لیپوکسیژناز است. لیپوکسینها و لکوترینها محصول این چرخه هستند. لکوترین B4یك ماده کموتاکتیك بوده و فعال کننده نوتروفیل هاست. در تولید لیپوکسین ها معمولاً بیش از یك سلول نقش دارد. لیپوکسین A4و B4با اثر لیپواکسیژناز پلاکت بر روی لکوترینهای تولید شده بهوسیله نوتروفیل به وجود می آیند.

اسيداراشيدونيك:

در مسیر لیپواکسیژناز لکوترینها ← کموتاکسی لیپوکسین ← مهار کموتاکسی

نكته

سايتوكاينهاي فاز:

- حاد: TNF و I-IL
- مزمن: IFN-و IZ-IL-

اكسيدنيتريك

این مولکول کوچك در گشادکردن عروق و شل کردن عضلات صاف دور عروق نقش مهمی دارد. NO از اسیدآمینه آرژینین ساخته می شود و طی مدت کوتاهی اثر آن از بین میرود. آنزیمی که ساخته شدن NO را کاتالیز می کند، نیتریک اکساید سنتاز نام دارد که دارای ۳ نوع متفاوت است: ۱-نوع اندوتلیالی، ۲-نوع نورونی و ۳-نوع قابل تحریک که این نوع آخر است که در هنگام التهاب فعال شده و باعث اثرات گفته شده بر عروق می شود.

رادیکالهای آزاد اکسیژن

این مواد پس از مواجهه لکوسیتها با میکروبها یا مواد خارجی ترشح می شود که علاوه بر اثر ضد میکروبی می توانند به بافت نیز صدمه برسانند. یکی از این موارد، آسیب به سلولهای اندوتلیال است که باعث افزایش نفوذپذیری عروق می شود. علاوه بر آن، این مواد می توانند آنتی پروتئازها مثل آنتی تریپسین را غیر فعال کنند که باعث زیاد شدن فعالیت پروتئازی شده، آسیب به سلولها و ماتریکس خارج سلولی را افزایش می دهد. بدن برای مقابله با این رادیکالهای آزاد دارای سیستمهای دفاعی متفاوتی است که مهم ترین آنها را فرای می داری می کنیم: ۱ سرولوپلاسمین سرم، ۲ - ترانسفرین، ۳ - آنزیم سوپراکسید دیس موتاز، ۴ - کاتالاز و سرانجام که گوتاتیون براکسیداز.

داروهای مهارکننده التهاب غیراستروئیدی با اثر بر آنزیمهای شروع کننده سیکلواکسیژناز، از بهوجود آمدن میانجیهای شیمیایی التهاب جلوگیری می کنند. داروهایی که فقط COX -2 را مهار می کنند آسیب کمتری به دیگر مکانیسمهای بدن می زنند و عوارض کمتری دارند. در عوض گلوکوکورتیکوئیدها با اثر برروی فسفولیپاز AZتمام مسیرهای تولید میانجیهای شیمیایی را مسدود می کنند.

سايتوكاينهاوكموكاينها

از میان این میانجی ها TNFو II از بقیه مهمتر به نظر می رسند. این دو اکثرا به وسیله ماکروفاژها تولید می شوند و با اثر بر آندوتلیوم باعث مهاجرت لکوسیتها به داخل بافت می شوند به علاوه، این دو فیبروبلاستها را تحریك کرده و باعث تولید کلاژن می شوند. این میانجی ها اثرات ناخوشایندی نیز دارند که در کل به آنها واکنش های فاز حاد گفته می شود که عبارتند از: تب، خواب آلودگی، کاهش اشتها و پدیدار شدن پروتئینهای فا: حاد

کموکاین ها جلب لکوسیتها به محل التهاب را تحریك می کنند و علاوه بر آن مهاجرت طبیعی سلول ها را در بافت کنترل می کنند.

التهاب حاد و مزمن

پيامدهاي التهاب حاد

به طور کل التهاب حاد می تواند یکی از سه پی آمد زیر را داشته باشد:

۱-بهبودی کامل: که در حالت ایده آل واکنشهای التهابی باعث سرکوب عفونت و یا خنثی کردن آسیب میشوند و بافت به حالتی مانند قبل از رخداد باز می گردد. ۲- ترمیم به وسیله جایگزینی با بافت همبندی

۱- برمیح به وسیله جایخزیتی با باقت همسدی (فیبروز): این حالت در بافت هایی رخمیدهد که توانایی تکثیر را ندارنـد یا در مـواردی که اگـزودای فیبرینـی زیادی تشکیل شـده است.

۳-ایجاد التهاب مزمن: این اتفاق زمانی می افتد که مکانیسمهای التهاب حاد نمی توانند با محرك آسیب زامقابله کامل کنند و این محرك باقی می ماند و مدت زمان زیادی از آن می گذرد و التهاب به فاز مزمن کشیده می شود.

نهایت التهاب حاد ← برطرف شدن و ترمیم ایجاد اسکار ایجاد التهاب مزمن

الگوهای مورفولوژیک التهاب حاد

علاوه بر تغییرات عروقی و آمدن لکوسیتها که در بین تمامی حالات حاد مشترك هستند چند حالت خاص از نظر مورفولوژیکی نیز در التهاب حاد دیده می شود که در اینجا به بررسی آن می پردازیم.

التهاب سروزي

این التهاب با خروج یك ماده رقیق مشخص می شود که بستگی به اندازه آسیب وارد شده دارد. منشاء این مایع از پلاسما یا ترشحات سلولهای مزوتلیال است که فضاهای پریتوئن، پلورایا پریکارد را پوشاندهاند. تاول پوستی مثال بارزی از این نوع التهاب است.

التهاب فيبريني

اگر آسیب شدیدتر شود و نفوذپذیری عروق بیشتر شود مولکولهای بزرگتری مثل فیبرینوژن از سد عروقی عبور می کنند و در بافت رسوب کرده و تشکیل فیبرین می دهند. این التهاب مشخصه پوشش های حفرات بدن است مثل مننث یا پری کارد. از نظر بافتشناسی، فیبرین به صورت یك شبکه ائوزینوفیل و یا گاهی مثل یك لخته بی شکل تظاهر می یابد.

التهاب چرکی

این التهاب با ایجاد مادهای به نام چرك مشخص می شود که خود متشکل از نوتروفیل، سلولهای نکروزشده و مایع ادم است. این حالت بیشتر در درگیری با باکتریهای چركزا به وقوع می پیوندد. یك مثال خوب این نوع التهاب، آپاندیسیت حاد است.

آبسه ها تجمع چرك در داخل یك بافت است که به خاطر التهاب دریك فضای بسته ایجاد می شود. در مرکز آبسه لکوسیتهای نکروز شده و سلول های بافتی تجمع می یابند.

خم

زخم حاصل کنده شدن بافت نکروز شده التهابی است که باعث به وجود آمدن یك نقص در محل و یا سوراخ شدگی سطح یك ارگان یا بافت می شود. زخم اکثرا در غشای مخاطی و یا در بافت زیر جلدی در پاها دیده می شود. از مثال های مهم این نوع التهاب، زخم معده و زخم اثنی عشر را می توان نام برد.

التهاب مزمن

التهاب مزمن، التهابی است که مدتزمان زیادی (چند هفته تا چند ماه) طول می کشد که در خلال آن التهاب فعال، تخریب بافتی و تلاش برای ترمیم به صورت همزمان با هم در حال رخدادن هستند. این نوع التهاب را در بیماری های شایعی مثل آرتریت روماتوئید، آترواسکلروز، سل و بیماری های مزمن ریوی شاهد هستیم.

دلايل التهاب مزمن

التهاب مزمن در شرايط زير به وقوع مي پيوندد:

۱- عفونت پایدار بهوسیله عواملی مثل سل، تریپونما پالیدوم و بعضی ویروس ها، قارچها و انگلها، وجود این عوامل باعث حالتی در بدن می شود که به آن افزایش حساسیت نوع تأخیری می گویند.

۲ - مواجهه مستمر با مواد آسیبزا: مواد آسیبزا چه داخلی باشند چه خارجی می توانند باعث التهاب مزمن شوند. آترواسکلروز و سیلیکوزیس می توانند مثال هایی برای این دو حالت باشند.

۳ - بیماریهای خودایمنی: مثال این حالت بیماریهایی از قبیل اَرتریت روماتوئید و لوپوس است.

تظاهراتمورفولوژيكي

در التهاب مزمن بر خلاف التهاب حاد، سلولهای اصلی شرکت کننده، سلولهای تک هستهای شامل ماکروفاژها، لنفوسیتها و پلاسما سلها هستند. از دیگر مشخصات این نوع التهاب، تخریب بافتها بهخاطر حضور مستمر این سلولهاست به علاوه، تلاش برای ترمیم به وسیله بافت همبندی باعث ساخته شدن عروق جدید و نیز فیبروز می شود.

ارتشاح سلولهای تك هستهای

ماکروفاژها مهم ترین سلولهای دخیل در التهاب مزمن هستند که از دسته سلولهای سیستم فاگوسیتوز کننده تك هستهای به شمار می روند. این سیستم که گاهی به آن سیستم رتیکولواندوتلیال نیز می گویند شامل سلولهای مونوسیتی خون و ماکروفاژهای بافتی است. ماکروفاژها در قسمتهای مختلف بدن نامهای متفاوتی دارند.

ماكروفاژها:

- ا در CNS:میکروگلیال
- در ریه :ماکروفاژهای آلوئولی
 - در کبد: سلول کوپفر
- در طحال: هیستوسیت سینوسی
- در گره لنفاوی: هیستوسیت سینوسی

سلولهای لنفوسیت با ترشح FN-7 اعث فعال شدن ماکروفاژها می شوند. فعال شدن ماکروفاژها بدین معنی است که آنها افزایش سایز پیدا کرده، سطح آنزیمهای لیزوزومی در آنها افزایش میابد، متابولیسم سلولی بالا می رود و توانایی فاگوسیتوز کردن و کشتن میکروبها زیاد می شود. ماکروفاژهای فعال شده میانجی های شیمیایی زیادی تولید می کنند.

در حین التهاب مزمن ماکروفاژها به چند دلیل مختلف در بافت زیاد می شوند. یکی از آنها حرکت مونوسیتهای خونی به سمت محل آسیب و تبدیل شدن به ماکروفاژ است. حالت دیگر تکثیر ماکروفاژهایی است که در بافت حضور دارند و سرانجام عدم خروج ماکروفاژها از بافت که به تجمع هر چه بیشتر آنها در محل آسیب کمك می کند. لنفوسیتها در واکنشهای ایمنی وابسته به آنتی بادی یا تخریب سلولی به محل آسیب کشیده می شوند. سیتوکینهای ترشح شده از ماکروفاژها مثل TNF و 1—II.

ورکت آنها را به سمت محل آسیب تقویت می کند. اوزینوفیل ها بیشتر به وسیله کموکاین مربوط به اوزینوفیل ها بیشتر به وسیله کموکاین مربوط به

التهاب حاد و مزمن

خود به نام ائوتاکسین به محل آسیب می آیند. این سلولها دارای گرانولهایی حاوی پروتئین بازی اصلی و پروتئین بازی اصلی و پروتئینهای کاتیونی هستند که اثر قوی بر روی انگلها داشته ولی می توانند به بافت نیز آسیب شدیدی برسانند. ماست سلها در اکثر بافتها وجود دارند و هم در التهاب حاد و هم در التهاب مزمن نقش دارند. گیرندههای FCERI آنها با چسبیدن به IgE در التهاب حاد نقش اساسی دارد. علاوه بر آن ماست سلها با ترشح سیتوکینهایی که در فیبروز مؤثر هستند، در التهاب مزمن نیش دارند.

التهابهاي گرانولومايي

التهاب گرانولومایی یك حالت خاص از التهاب مزمن است که در آن تجمع ماکروفاژهایی را می بینیم که از نظر مورفولوژیکی حالت سلولهای اپی تلیال را به خود گرفتهاند. بیماری سل واضح ترین مثال برای این نوع التهاب است. سلول های شبه اپی تلیالی دارای سیتوپلاسم صورتی رنگ هستند و مرزبین سلولی در آنها ازبین رفته است. گرانولوما به دو شکل عمده دیده می شود که اساس طبقه بندى أنها، نوع سلول هاى غول أساى موجود در گرانولوماست، اگر هستههای این سلولها در اطراف آن و بهصورت نعل اسبی قرار بگیرند به آن نوع لانگ هانس می گویند ولی اگر هسته ها به صورت تصادفی در داخل سلول پخش شده باشند، به آن نوع جسم خارجی می گویند. سردسته گرانولومهای ایمنی، گرانولومهایی است که در اثر باسیل سل ایجاد می شوند. در این بیماری به گرانولوم، توبرکل گفته می شود و به طور کلاسیك با حضور نکروز پنیری (کازئوز) مشخص می شود. نکروز پنیری در سایر بیماری های گرانولومی نادر است.

نکروز پنیری ≈ سل

اثرات سيستميك التهاب

تغییراتی که در حین التهاب به وقوع می پیوندند در کل به نام پاسخ مرحله حاد شناخته می شوند این حالت شامل رخدادهایی است که در اینجا به ذکر آنها می پردازیم:

۱ - تب: تب به علت وجود مولکولهایی به نام پایروژن به وجود می آید که با اثر به روی هیپوتالاموس باعث ایجاد تب می شوند.

۲ - پروتئینهای مرحله حاد: پروتئین هایی مثل CRP، فیبرینوژن و پروتئین آمیلوئید سرمی نوع A(SAA) مثال های واضحی برای این مرحله هستند. اینها معمولاً اعمال مختلفی را به عهده دارند که از آن میان می توان اُپسونیزاسیون میکروبها و تغییر مسیر لیپوپروتئینها را نام برد. علاوه بر این حالات، اتفاقات مهمی که در بدن میافتد مثل تغییر سرعت رسوب گلوبول های قرمز و نیز ایجاد آمیلوئیدوز را نیز به این پروتئینها نسبت می دهند.

۳ - لکوسیتوز: بسته به نوع عاملی که باعث التهابشده سلولهای لکوسیتی افزایش مییابند. لکوسیتوز ممکن است از نوع نوتروفیلی (عفونت باکتریایی) یا لنفوسیتوز (درگیری ویروسی) و یا ائوزینوفیلی (در حساسیت) باشد.

پرسشهای فصل ۲

Proteoglycan (ب P-selection (الف)
Fibronectin (د Integrin (ج

۵- منشاء سلولهای ژانت در واکنش آماسی گرانولوماتوز کدام یک از سلولهای زیر میباشد؟

> الف) سلول های آندوتلیوم رگ ب) ماکروفاژ

> > ج)فيبروبلاست

د)سلولهای اپی تلیالی

۶- نقش ضدالتهابی اَسپیرین و ایندومتاسین وابسته به کدام یک از مکانیسمهای زیر است؟

الف)مهار ماستسلها در تولید آمین های مؤثر بر عروق

ب)مهار توليد لكوترين ها از ماكروفاژها

ج)مهار مسیر سیکلواکسیژناز در متابولیسم اسید آراشیدونیک

د) مهار تولید PAF و PAIT و اتساع عروقی

۷-در جریان فعال سازی و فراخوانی لوکوسیتها کدامیک از مراحل زیر در مرحله نخست صورت می گیرد؟

adhesion (الف

- پ) diapedesis
- ج) migration and rolling
- د) chemotaxis

۸-اتساع رقی که یک واقعه زودرس در جریان اَماس لست به واسطه کدام دسته از واسطههای شیمیایی زیر اتفاق میافتد؟

الف) C۵a، C۳a برادی کینین ب) متابولیتهای اکسیژن، لکوترین B۴ و PAF ج)هیستامین – پروستاگلاندینها و اکسیدنیتریک د) TNF،۱-IL و کوترین E۴

۹- پدیده آماس در تاول سوختگیهای سطحی، کدام یک از واژههای زیر آسیبشناسی آن را بیان می کند؟

 ۱- کدام یک از زوج موارد زیر در واکنش سلولی التهاب صحیحاست?

الف) فاکتور پلاکتی برای چسبندگی به سلول های اَندوتلیال : تسهیل کننده Rolling

ب) Low affinity state) Integrin : مهار کننده Rolling

ج) Selectin : تسهیل کننده چسبندگی لوکوسیت به جدار رگ

د) TNF-a و N-IL و TNF-a مهار كننده فاگوسيتوز

۲- کدام یک از ترکیبات زیر در طول غشاء سلولی قرار
 داشته و در داخل سلول به اسکلت سلولی و در خارج سلول
 به Heparan sulfate

Syndecan (ب Fibronectin (الف Integrin (د Laminin (ج

۳- در بیوپسی ریهی مرد ۴۸ سالهای مبتلا به تب و سرفههای مزمن ضایعاتی مشاهده شده که پاتولوژیست آن را به عنوان آماس گرانولوماتوز تشخیص داده است. در مورد این ضایعه کدامیک از گزینههای زیر نادرست است؟ الف) سردسته بیماریهایی که باید مدنظر قرار گیرند توبر کلوز است.

ب) بیماری سار کوئیدوز نیز می تواند واکنش مشابهی ایجاد می کند.

ج) گاهی نکروز کازئوز و سلول ژانت چند هسته ای نیز در ضایعه دیده می شود.

د)سلولهای درشت اپیتلیوئیداز منشأ لنفوسیتهای بزرگ گرانولر هستند.

۴- کدام یک از مواد زیر بعد از خروج نوتروفیلها از رگ و
 تثبیت آن در بافت برای ادامه فعالیت آن نقش دارد؟

التهاب حاد و مزمن

ب)ارتشاح سلول های تک هستهای

جهت ارزيابي پاسخ انتهايي است؟

ج) آریتم، گرمی و ادم بافتی

مزمن نیست؟

الف) تخريب بافتي

د) آنژیوژنز و فیبروز

الف) Fibrinogen

CRP (ج

Serous inflammation (الف

ب) Purulent inflammation

Fibro inflammation (7

د) Abscess formation

• ۱- کدامیک از موارد زیر به عنوان عامل ساپرسور در التهاب هستند؟

الف) پروستاگلاندین I۲ ب) لکوترین E۴

ج) پروستاگلاندین E۲ د)لیپوکسین

۱۱-در جریان یک آماس، پرمئابیلیتی (نفوذ پذیری) عروقی افزایش یافته، آگزودای لکوسیتی و تعداد زیادی نوتروفیل داریم. این تظاهرات به نفع کدام یک از پترنهای آماس در پاسخ به عوامل عفونی است؟

الف) آماس گرانولوماتوز

ب) آماس ساپوراتيو

ج) پاسخ نکروزان

د) پاسخ سیتوپرولیفراتیو

۱۲-دربیماری که با علایم تب، لکوسیتوز وافزایش ضربان قلب جهت تشخیص علت پروسه التهابی تحت بررسی است افزایش واضح ESR خون دیده می شود، افزایش سنتز کدام پروتئین کبدی اساس این تست تشخیصی است؟

- الف) Prothrombin
- ب) Serum Amyloid
- رج) C- Reactive protein
- د) Fibrinogen

۱۳-سلولهای التهابی غالب در عرض ۲۴ تا ۴۸ ساعت از

أماس حاد كداميك از موارد زير است؟

الف)نوتروفيلها ب)مونوسيتها

ج)ائوزينوفيلها د)لنفوسيتها

ياسخنامه فصل ٢

۱۴- کدام یک از موارد زیر از خصوصیات اصلی التهاب

1۵- افزایش کدام پروتئین فاز حاد اساسی تست ESR

د) ۶-IL

Serum Amyloid A (ب

گزینه	سؤال	گزینه	سؤال
الف	٩	ج	١
٥	1+	ب	٢
ب	11	٥	٣
٥	١٢	٥	٤
ب	۱۳	ب	٥
ج	١٤	ج	٦
الف	10	ج	٧
		ج	٨

https://t.me/Doctor_MIB_iran: عضویت در چنل ما

ترمیم سلولی و فیبروز

توانایی بدن برای ترمیم بافت آسیب دیده و جایگزینی سلولهای مرده بعد از التهاب ضروری به نظر می رسد. بعد از اینکه در بدن آسیبی به وجود آمد سلسله اتفاقاتی رخمی دهد که هدف آنها آماده کردن سلولها برای تکثیر است. در این رابطه دو تعریف پاتولوژیك وجود دارد، یکی بازسازی است که به معنای دوباره ساختن سلولهای از بین رفته است و دیگری التیام است که در آن ممکن است بافت اولیه دوباره ساخته شود ولی همراه با رسوب کلاژن و تشکیل زخم است. بازسازی نیازمند این است که چارچوب بافت سالم باقی مانده باشد ولی بر عکس که چارچوب بافت سالم باقی مانده باشد ولی بر عکس تخریب شده و بافت کلاژن جدید به جای آن به کار تخریب شده و بافت کلاژن جدید به جای آن به کار

كنترل تكثير طبيعى سلولها

و رشد بافتی

در بافتهای بالغ اندازه طبیعی سلولی با میزان تکثیر، تمایز و مرگ بهوسیله آپوپتوز در بین سلولها تعیین می شود. بسیاری از شرایط پاتولوژیك مثل آسیب،

مرگ سلولی و تغییرات مکانیکی تکثیر سلولها را تحریك می کند. در هنگام رشد سریع ممکن است طول زمان چرخه سلولی کاهش یابد ولی به طور معمول این رخداد بیشتر به علت تبدیل سلولهای خاموش به سلولهای در حال تکثیر است.

فعاليت تكثيري بافتها

سیکل سلولی مراحل M، G2، S، G1 است. سلولهای خاموش در حالتی به سر میبرند که به آن G0میگویند. بافتها ممکن است به طور عمده از سلولهای خاموش تشکیل شده باشند ولی معمولاً مخلوطی از سلولهای خاموش و در حال تقسیم را دارا هستند. بافتها بر اساس این ویژگی به سه گروه اصلی تقسیم بندی می شوند:

۱- بافتهای در حال تکثیر (Labile): در این بافتها سلولها به طور دائم در حال تقسیم شدن هستند و سلولهای قدیمی و یا از بین رفته را می گیرند. از این میان می توان بافت مخاطی پوشاننده تمام غدد ترشحی را نام برد. در اکثر موارد در

این بافتها سلولها از تمایز سلولهای بنیادی منشاء می گیرند.

۲ - بافتهای خاموش (Stable): این بافتها معمولاً تکثیر کمی دارند. با وجود این در هنگام نیاز می توانند شروع به تکثیر کرده و بافتهای آسیب دیده را بازسازی کنند. از این میان، سلولهای پارانشیم کبد، کلیه، پانکراس، آندوتلیال، فیبروبلاست و عضله صاف را می توان نام برد.

۳ - بافتهای بدون تکثیر (Permanent): از بین بافتهای بدن، نورونها و سلولهای عضله قلب مثالهای بارزی برای این گروه از بافتها هستند. با اینکه سلولهای عضله مخطط تکثیر نمی شوند ولی دارای سلولهای اقماری هستند که در هنگام آسیب می توانند تا حدی به جبران آسیب کمك کنند.

سلولهاىبنيادين

سلولهای بنیادین به خاطر توانایی بالای تکثیر و نیز تکثیر غیر قرینه بسیار مشهور هستند. تکثیر غیر قرینه بدین معنی است که سلولهای دختر حاصل از تکثیر سلولهای بنیادین مثل هم نیستند بلکه یکی دوباره خود سلول بنیادین رامیسازد و دیگری به سمت تمایز بیشتر پیش می رود.

سلولهای بنیادین به دو نوع کلی جنینی و موجود در افراد بالغ تقسیم بندی می شوند. سلولهای بنیادین نقش مهمی در بازسازی بافتهای مختلف بدن دارند که از این میان کبد از همه بیشتر مطالعه شده است.

حضور سلول های بنیادی

در مغز حر ناحیه سابونتریکولار و شکنج دندانهای در پوست در ناحیه برجسته فولیکول مو در قرنیه در ناحیه لیمبوس

فاكتورهاي رشد

فاکتورهای رشد زیادی در بدن وجود دارد که ممکن است بریك نوع سلول یا تعداد زیادی سلول اثر گذار باشند. چند مورد از مهم ترین آنها را بیان می کنیم.

فاکتور رشد اپی درمی (EGF) و فاکتور رشد تغییردهنده آلفا (TGFα): این دو فاکتور به خانواده EGF تغییردهنده آلفا (TGFα): این دو فاکتور به خانواده و EGF تعلق دارند و دارای یك گیرنده مشترك هستند. و برای سلولهای کبدی و برای سلولهای کبدی و نیز فیبروبلاستها اثر میتوژنیك دارد. TGF منیز اثرات مشابهی دارد.

فاکتور رشد هپاتوسیتی (HGF): این فاکتور رشد بر اکثر سلولهای اپی تلیال اثر میتوژنیك دارد که از این میان هپاتوسیتها را می توان نام برد. علاوه بر سلولهای کبدی، اپی تلیوم مجاری صفراوی، اپی تلیوم ریهها و غدد شیری نیز به وسیله این فاکتور رشد تحریك می شوند.

فاکتور رشد اندوتلیوم عروقی (VEGF): ایان فاکتور رشد محرك ایجاد عروق جدید در افراد بالغ است. زیر گونههای C و D آن با اتصال به گیرندههای -VEGFR در تولید عروق لنفاوی جدید نیز مؤثر

فاکتور رشد حاصل از پلاکت (PDGF): این فاکتور رشد باعث مهاجرت و تکثیر فیبروبلاستها، عضلات صاف و مونوسیتها می شود.

فاکتور رشد فیبروبلاستی (FGF): این فاکتور رشدی اعمال گوناگونی را بر عهده دارد که از آن میان می توان تشکیل عروق جدید، ترمیم زخمها، نمو سلولی و هماتوپوئز را نام برد.

TGF -β: این فاکتور رشد مهارکننده اکثر سلولهای اپی تلیال و لکوسیت است و اثر تحریکی بر تکثیر فیبروبلاستها و عضله صاف دارد. همچنین دارای خواص ضدالتهابی است.

ترمیم سلولی و فیبروز

دوباره روشـن شـوند.

سایتوکاینهای TNF و -H-6 در مرحله بین -H-6 و G0 در مرحله بین -H-60 در مهمی دارند و بعد از آنکه سلول به مرحله -H-61 برای جلوگیری از رشد بیش از حد فاکتورهای -B-A1 و -B-A2 برای جلوگیری از رشد بیش از حد فاکتورهای واکتیوین نقش اساسی را بر عهده دارند.

ماتریکس خارج سلولی

رشد، حرکت و تمایز سلول در کنار ماکرومولکولهای ماتریکس خارج سلولی (ECM) صورت می گیرد. ECM در نگهداری فاکتورهای رشد برای سلولها نقش مهمی دارد. سه گروه از ماکرومولکولها در تشکیل ECM نقش دارند: ۱- پروتئینهای ساختاری فیبری مثل کلاژن و الاستین ۲-گلیکوپروتئینهای چسبناك ۳- پروتئوگلیکان و اسید هیالورونیك.

این مولکول ها را می توان به دو دسته کلی ماتریکس بین سلولی و غشای پایه تقسیم کرد.

مورد اول از کلاژن فیبریلی و غیر فیبریلی، الاستین، فیبرونکتین، پروتئوگلیکان، هیالورونات و غیره تشکیل شده است. غشای پایه به وسیله سلولهای اپی تلیال و سلولهای مزانشیمی سنتزشده در ارتباط نزدیك با سلولها قرار دارد و از کلاژن غیر فیبریلی (تیپ ۴) به همراه لامینین، هپاران سولفات، پروتئوگلیکان و بقیه گلیکوپروتئینها تشکیل شده است.

کلاژن مهم ترین پروتئین موجود در حیوانات است و در ECMهمه ارگانیسمهای چند سلولی وجود دارد. برای ایجاد این مولکول ویتامین کلازم است. الاستین نیز نقش بسیار مهمی دارد و نقص آن (سندرم مارفان) مشکلات قلبی عروقی زیادی به وجود می آورد.

م<mark>کانی</mark>سمهای <mark>پیام رسانی در</mark> رشد سلولی

تمامی فاکتورهای رشد، اثر خود را پس از اتصال به گیرنده هایشان اعمال می کنند. اتصال به گیرنده به دو حالت بر رشد سلولی اثر می گذارد. یکی از آنها اثر بر روی نسخه برداری از DNA و دیگری اثر بر مولکولهای موجود در چرخه سلولی است. در مورد چگونگی انتقال فاکتور رشد تا گیرنده، سه حالت مختلف وجود دارد:

پیامرسانی اتوکرین (تأثیر بر خود سلول): این شیوه پیام رسانی نقش مهمی در بازسازی کبد، تکثیر لنفوسیتهای تحریك شده و رشد بعضی از تومورها دارد. پیامرسانی پاراکرین (تأثیر بر سلولهای اطراف): این حالت در ترمیم زخمها که در آن پیامهایی به صورت پاراکرین به سلولهای مجاور (فیبروبلاستها) می رسد نقش مهمی ایفا می کند.

پیامرسانی اندوکرین: هورمونهایی که با انتقال در بدن از طریق سیستم گردش خون به بافت هدف اثر می گذارند، از این شیوه برای انتقال استفاده می کنند.

مكانيسم بازسازي بافتي

در اینجا برای مثال بازسازی کبد را بحث می کنیم.
در جوندگان اگر هفتاددرصد از کبد را برداریم باز هم می توانند آن را بازسازی کنند. باید توجه داشت که در هنگام بازسازی، کبدبه حالت لوبهای قبل خود باز نمی گردد بلکه لوب یا لوبهای باقی مانده به صورت جبرانی رشد می کنند تا عملکرد گذشته کبد را بازیابی کنند. تقریبا همه سلول های کبدی در هنگام بازسازی شروع به تقسیم می کنند و چون در کل سلول های خاموشی هستند، هندین ساعت طول می کشد تا وارد چرخه سلولی شوند و چدین ساعت طول می کشد تا وارد چرخه سلولی شوند و به فاز گبرسند. برای این کاربیش از ۲۰ ژن مختلف باید

1 - Activin

ECM

غشای پایه کلاژن غیرفیبریلی نوع IV و لامینین – هپاران سولفات

ماتريكس بينابيني كلاژن فيبريلي و غير فيبريلي – فيبرونكتين – الاستين – پروتئوگليكان – هيالورونات

رشتهای: نوع ۱ – ۲ – ۳ – ۵ غشای پایه: نوع ۴ انواع كلاژن دیسک بین مهرهای: نوع ۹ اتصالات درم و اپی درم: نوع ۸

A:تحریک آنژیوژنز B:واسکولوژنز در جنین انواع VGEF

D و C: آنژیوژنز و لنفانژیوژنز

نكته

- بیشترین گلیکوپروتئین غشای پایه لامینین
- سندرم اهلرز دانلوس و استئوژنز ایمپرفکتا از بیماری های ژنتیکی نقص کلاژن است.

ترميم، زخم و فيبروز

همان گونه که در قبل نیز اشاره شد، بازسازی یعنی اینکه ساختار بافتی کاملاً مشابه بافت تخریب شدهباشد ولى ترميم مانند وصلهزدن است وازاين رو كاملا بدون نقص نیست. ترمیم در شروع التهاب (۲۴ ساعت بعد از آسیب) آغاز می شود و اگر بازسازی خوب صورت نگیرد، فیبروبالاستها و سلولهای اندوتلیال شروع به

رشد کرده و بافت خاصی که مشخصه ترمیم است را بهوجود می آورند که به آن بافت گرانولاسیون یا جوانهای می گویند. این بافت حالتی گرانولار ، ادماتوز صورتی رنگ دارد و در آن عروق جدید در حال ساخت می کنند.

آنژیوژنر به ایجاد عروق جدید در یك فرد بالغ گفته می شود. این اتفاق می تواند به وسیله سلول های پیشساز آندوتلیالی رخدهد (واسکولوژنز) و یا اینکه از عروقی که از قبل وجود داشتهاند، منشاء می گیرد (آنژیوژنز). فاکتورهای رشد زیادی در این فرآیند دخیل هستند که از میان آنها انواع VEGFهاو گیرندههای آن نقش بسیار مهمی دارند.

ترمیم سلولی و فیبروز

تشكيلزخم

سه فرایند در ایجاد زخم نقش دارند:

١-مهاجرت ورشد فيبروبلاستها

۲-ایجاد ماتریکس خارج سلولی

۳-باز آرایی بافتی. سنتز کلاژن به وسیله فیبر وبلاستها از ۳ تا ۵ روز بعد از آسیب ایجاد می شود و هنگامی که زخم بالغ می شود بافت گرانولاسیون کمکم رنگ خود را از دست می دهد و عروق آن نیز کمتر می شوند. سرانجام با اثر هماهنگ آنزیم های تجزیه کننده بافتی و اثرات فیبر وبلاست ها ، بافتی با آرایش جدید به وجود می آید.

ترميم زخم پوستى

ترمیم زخمهای پوستی معمولاً در ۳ مرحله صورت می گیرد: ۱- التهاب ۲- بافت گرانولاسیون و ایجاد مجدد بافت اپی تلیال سطحی ۳- انقباض زخم، تولید ماتریکس خارج سلولی و باز آرایی بافتی. زخمهای پوستی به طور کلاسیك به ۲ دسته اولیه و ثانویه تقسیم بندی می شوند که در اینجا به بررسی هر کدام به صورت مجزا می پردازیم.

ترميم زخمهاى اوليه

راحتترین مثال برای ترمیم زخم، زخمهای تمیز و غیرعفونی هستند که بهوسیله جراح ایجادشده و با بخیه به هم نزدیك شدهاند. این زخمها را زخمهای اولیه میگوییم.

در ۲۴ ساعت اول در این زخمها نوتروفیلها دیده می شوند. در روز سوم تقریبا همه نوتروفیلها بهوسیله ماکروفاژها جایگزین شدهاند و بافت گرانولاسیون در حال

تشکیل شدن می باشد. در روز پنجم بافت گرنولاسیون تمام زخم را پرکرده است و عروق جدید با بیشترین سرعت خود در حال ایجادشدن هستند. در هفته دوم هنوز تکثیر فیبروبلاست و رسوب کلاژن را شاهد هستیم و سرانجام در آخر ماه اول، زخم از بافت همبندی بدون سلولهای التهابی تشکیل شده و اپی درم به طور کامل روی آن را پوشانده است. البته زواید اپی تلیال درمی در محل زخم از بین رفته اند. ممکن است چند ماه طول بکشد تا زخم حداکثر قدرت خود را به دست آورد.

ترميم زخمهاى ثانويه

این زخمها در وضعیت بدتری نسبت به زخمهای نوع اول به سر می برند و در آنها پاسخ التهابی شدیدتری را مشاهده می کنیم. میزان بافت گرانولاسیون ایجاد شده از حالت اول بیشتر است و میوفیبروبلاستها برای «پدیده انقباض زخم» لازم هستند. در کل این حالت از ترمیم برخلاف حالت اول نمی تواند ساختار ابتدایی بافت را برگرداند و جای زخم واضح تر است.

فيبروز

فیبروز در بیماریهای سیستمیك كاملاً شبیه به فیبروز در التهاب مزمن است. مثلاً در آرتریت روماتوئید که در آن ارتباط سلولهای التهابی باعث تحریك فیبروز بهصورت دائم می شود. در هپاتیت نوع BوC نیز آسیب ایجاد شده باعث فیبروز می شود. همچنین در بیماری های ریه مثل آزبستور، تحریك ماکروفاژها و تولید سایتوکاین های مختلف باعث رسوب كلاژن در بافت ریه می شود.

ب)دیلاتاسیون عروق ج)تزاید سلول های اندوتلیالی د)ورود سلول های عضلانی صاف

۶-هیپوکسی از طریق فعالیت کدام یک از موارد زیر، باعث تحریک اَنژیوژنز خواهد شد؟

الف) SNAIL (ب SNAIL) VHL (ع HIF\a ۱-کدام یک مهم ترین علت تأخیر در ترمیم زخم محسوب می شود؟

> الف)عفونت ب)سوء تغذیه ج)خون رسانی ناکافی د) جسم خارجی

يرسشهاي فصل ٣

۲-فراوان ترین گلیکوپروتئین در غشاء پایه چه نام دارد؟

الف)الاستين ب)لامينين

ج) کلاژن نوع I و II د)فیبرونکتین

۳- کدام یک از بافتهای زیر در صورت آسیب مشابه،
 بیشترین ظرفیت رژنراسیون را دارد؟

الف) Kidney

ب Endothelial Cells

ج) Oral Epithelium

Liver (۵

۴-کدامیک از گزینههای زیر سلول پایدار (Stable) است؟

الف) سلول أندوتليال عروق

ب) نورون

ج) سلول ميوسيت قلبي

د) بافت پوششی ترانزیشنال

یاسخنامه فصل ۳

گزینه	سؤال
الف	1
ب	۲
ج	٣
الف	٤
ب	٥
٤	٦

۵-اولین مرحله آنژیوژنز کدامیک از موارد زیر است؟ الف)مهاجرت سلول های اندوتلیالی

اختلالات هموديناميك

هومئوستاز طبیعی مستلزم حفظ و یکپارچگی و سلامت جدار عروق و فشار داخل عروقی و اسمولاریته مایعات در محدوده فیزیولوژیك است. در صورت به هم خوردن آنها اختلالاتی مثل لخته شدن بی مورد خون (ترومبوز)، مهاجرت و جابه جایی لخته ها (آمبولی) و انسداد مسیر خون به وسیله لخته ها (انفار کتوس) و حتی ناتوانی در ایجاد لخته (خونریزی) به وجود می آید.

آنازاك مهم به خير شديد و فراگير همراه با تورم شديد پوست اشاره دارد. افزايش فشار مويرگي و كاهش فشار اسمزي كلوئيدي پلاسما مي تواند منجر به افزايش مايع بينابيني شود. انسداد لنفاوي نيز مي تواند زهكشي مايع را مختل كرده و باعث خير شود. احتباس اوليه سديم (به همراه آب) در بيماري هاي كليوي هم مي تواند ادم ايجاد كند. حال تمام موارد را توضيح مي دهيم.

دلايل خيز:

- افزایش فشار هیدروستاتیک (مثل افزایش فشار سیاهرگی)
 - انسداد لنفاوی (فیلاریازیس)
 - ا کاهش فشار اسمزی –کلوئیدی (هیاتیت)
 - احتباس سديم و آب (آلدوسترونيسم)

خيزا

این اصطلاح بر افزایش مایع موجود در فضای بینابینی دلالت دارد. جمع شدن مایع در حفرات بدن برحسب محل به نامهای مختلف شامل هیدروتوراکس ۲، هیدروپریکارد ۳، هیدروپریتوئن ۲ (اَسیت) خوانده می شود. اصطلاحات

- 1- Edema
- 2- Hydrothorax
- 3- Hydropericardium
- 4- Hydroperitoneun
- 5- Ascites

6- Anasarca

۱ _افزایش فشار هیدرواستاتیك مویرگی که معمولاً متعاقب افزایش فراگیر فشار سیاهرگی است و این در کسانی است که نارسایی احتقانی قلب راست دارند. با کاهش برون ده قلبی سیستم رنین _آنژیوتانسین باعث افزایش آلدوسترون و احتباس آب و سدیم می شود؛ ولی چون قلب نارساست، نمی تواند بار اضافی را تحمل کند که منجر به افزایش فشار سیاهرگی و خیز می شود.

۲ ـ کاهـش فشار اسمزی پلاسما که معمولاً در اثر کاهـش آلبومین (شاید به علت سیروز کبد و سندرم نفروتیك) که باعث کاهش حجم پلاسما می شود و مثل مورد قبلی سدیم و آب احتباس می بابند.

۳ ـ انسداد لنفاوی، اختلال در زهکشی که عوامل متعددی مثل فیلاریازیس (که باعث فیل پایی می شود) و متعاقب لنفادنکتومی در سرطان پستان می توانند باعث آن شوند.

۴ ـ احتباس سدیم و آب: افزایش میزان سدیم و آب همراه آن باعث احتباس آنها درون بدن می شود که خود باعث افزایش میزان فشار هیدروستاتیکی و کاهش فشار اسمزی کلوئیدی می شود که این مورد در گلومرولونفریت دیده می شود.

ب سندرم نفروتیک ← دفع پروتئین و کاهش فشار اسمزی گلومرونفریت ← احتباس سدیم و متعاقباً آب

خیز معمولاً بافتهای زیرپوستی، ریهها و مغز را درگیر می کند. خیز زیرپوستی معمولاً تحت تأثیر گرانش است که قسمتهای متحمل وزن بدن را درگیر می کند. خیز حلقهای هم در مناطق شل مثل پلكها رخمی دهد. در این گونه خیزها با فشار، مایع میان بافتی جابه جا شده و اصطلاحا خیز گودهگذار ایجاد می کند. خیز ریوی هم در نارسایی بطن چپ و ARDS (سندرم زجر تنفسی نوزاد) مشاهده مي شود و تشخيص أن مايع كف ألود أميخته به خون در خلط بیمار است و فرد برای خوابیدن بالشهای زیادی زیر سر خود می گذارد (به علت اینکه در صورت خوابیدن افقی مایع خیز تجمع بیشتری در ریه می بابد). خیز مغز ممکن است موضعی باشد (مثلاً به دلیل آبسه یا نئویلاسم) یا منتشر باشد مثل آنچه در انسفالیتها یا بحران های افزایش فشار خون دیده می شود. این خیز ممكن است باعث فتق ماده مغزى از سوراخ ماكنوم جمجمه و مرگ فرد شود.

پرخونی و احتقان

پرخونی تیك فرآیند فعال است که ناشی از افزایش جریان خون به علت گشادی سرخرگچه ای است و به علت اینکه خون آن حاوی اکسیژن است ، آن منطقه قرمز تر می شود. احتقان یك فرآیند غیرفعال است که به علت اختلال در خروج خون سیاهرگی از یك بافت ناشی می شود و بافت رنگی آبی (کمبود) می دهد. احتقان و خیز به طور معمول با هم رخمی دهد.

Fillariasis -1

Elephantiasis -2

Hypesemia -3

Congestion -4

اختلالات هموديناميك

4:5

- در احتقان پاسیو مزمن به علت ایستایی خون کم اکسیژن، هیپوکسی مزمن و تخریب یاختههای پارانشیمی و اسکار ایجاد می شود. خرابی سلول های قرمز خون باعث ایجاد ماکروفاژهای هموسیدرین دار می شود.
- سطح مقطع بافت پرخون ، محتقن ، خونریزی دهنده و خیس است. اگر این اتفاق در کبد بیفتد ، کبد چرب و روشن می شود و نمای جوز هندی (Nutmeg) به خود می گیرد . البته در نوع حاد ، سلول های کبدی نزدیك مرکز لوبول ها تخریب می شود .

خونريزي

عموماً تراوش خون به بیرون از رگها به علت پارگی رگها به علت پارگی رگهای خونی است که می تواند در احتقان مزمن رخدهد که یك عامل تشدید کننده خونریزی در بالین، مجموعهای از زمینههای ژنتیکی است. گرچه در رگهای بزرگ ضربه، آترواسکلروز یا عوامل نئوپلاستیك موجب خونریزی می شود.

انواع خونریزی ها به شرح زیر است:

الف) هما توم د تجمع خون در بافت به نام هماتوم خوانده می شود.

ب) پتشی " (خونریزی منقوط) که معمولاً در اثر افزایش موضعی فشار و ترومبوسیتوپنی یا نقص فاکتورهای انعقادی همراهند.

ج)پورپورا[†] خونریزیهای زیرپوستی ریـز (۴۵ mm)

- Stasis -1
- Hematoma -2
 - Petechea -3
 - Purpura -4

- که کمی از پتشی بزرگتر است و عموما در اثر شکنندگی عروق ایجاد می شود.
- د) اکیموز 0 که هماتومهای بزرگ زیرپوستی (حدود 1 Cm) است.
- ه) انباشتهای بزرگ خون در حفرات بدن مثل هموتوراکس، هموپریکارد و غیره که به علت انهدام سلولهای قرمز خونی و رهاسازی بیلی روبین فرد دچار زردی می شود.
- نکته: اهمیت بالینی خونریزی به میزان و حجم از دست رفتن خون بستگی دارد؛ مثل خروج سریع کمتر از ۲۰ درصد حجم خون باعث مرگ نمی شود ولی کمی بیشتر از آن منجر به شوك ناشی از خونریزی می شود.

هموستاز و ترومبوز

هموستاز مجموعهای از فرآیندهایی است که خون را مایع نگه می دارد. حالت عکس هموستاز، ترومبوز نام دارد که یک فرایند پاتوژنیک است. هم هموستاز و هم ترومبوز هر دو بهوسیله سه جزء عمومی شامل: دیواره رگ، پلاکتها و آبشار انعقادی تنظیم می شود.

هموستازطبيعي

این روند در زیر نشان داده شده است:

آزردگی دیواره رگی انقباض رگی سرخرگچهها آزاد شدن عواملی مثل آندوتلین ٔ در معرض قرار گرفتن بستر سلولی که بسیار ترومبوززاست، تجمع پلاکتها و ایجاد تویی

- Echymose -5
- Endothelin -6

هموستاتیك (هموستاز اولیه) آزاد شدن عوامل بافتی فعالیت آبشار انعقادی ایجاد ترومبین.

ایجاد فیبرین و تورهموستاتیك (هموستاز ثانویه).

پس از این اقدامات عوامل تنظیم کننده در جهت مخالف شامل فعال کننده پلاسمینوژن بافتی^۲، توپی هموستاتیك را محدود به محل آزار نگه می دارد. اجزای هموستاز طبیعی عبارتند از:

ا ـ آندوتلیوم: هـ ر دو جنبه ضدترومبوزی و پیش ترومبوزی را تعدیل می کند. اثرات ضدترومبوزی را به سـه بخش تقسیم می کنند.

بخش ضدترومبوزي

الف) اثرات ضدپلاکتی اندوتلیوم دست نخورده مانع از تجمع پلاکت می شود، زیرا ECM به شدت ایجادکننده ترومبوز است. در ضمن پروستاسیکلین (PGI2(و نیتریت اکساید (NO)مترشحه از اندوتلیوم، چسبیدن پلاکتها را به آندوتلیوم آزارندیده مجاور مهار می کند.

ب) اثرات ضدانعقادی، با واسطه مولکولهای شبه هپارین (که همراه آنتی ترومبین ۳، فاکتور ۱۰ را غیرفعال میکند) و ترومبومدولین (که به طور غیرمستقیم پروتئین C را فعال میکند و پروتئین D فرآیند لختهسازی را به واسطه تخریب فاکتورهای Va و Va میکند.

ج) ویژگیهای فیبرینولیتیك: اندوتلیوم فعال كننده بافتی پلاسمینوژن (TPA) را میسازد.

ویژگی پیش ترومبوزی

این ویژگی مرتبط با عامل فون ویلبراند (vWF) است که فرآوردههای طبیعی در پلاسماست. سلولهای آندوتلیال از طریق اتصال به عوامل XIa و Xia فعالیت کاتالیتیك این عوامل انعقادی را افزایش میدهند.

خلاصه اینکه: آندوتلیوم دستنخورده ضدترومبوزی و آندوتلیوم آزاردیده پیش ترومبوزی است.

۲ ـ پلاکتها: پس از آسیب رگی پلاکتها با ECM برخورد کرده و دستخوش تغییراتی می شوند مثل:

الف) چسبیدن و تغییر شکل (که همراهی فاکتور vWF الزامی است).

ب) ترشح گرانولهای α (حاوی سکلتین P، فیبرینوژن و ...) و دلتا (متراکم) (حاوی Ca ، ATP ، ADP ، هیستامین، سروتونین واپی نفرین) که منجر به تقویت روند تجمع پلاکتها می شود. $^{+}$ و عوامل انعقادی منتشره در مسیر درونی لخته سازی مهم است.

ج) تجمع (که بهوسیله ADP و TXA2 به راه میافتد). در این مرحله دگردیسی چسبنده برای پلاکتها اتفاق میافتد که شامل جوشخوردن و در هم فروییچیدن پلاکتهاست.

نكته

- ADP سبب القای تغییر شکل فضایی گیرندههای GpIIb-IIIa پلاکت می شـود به گونـهای کـه می تواننـد بـه فیبرینـوژن متصـل شـود. نکته
- بیماری ون ویلبرانـد بهدلیـل کمبـود vWF
 (فاکتـور ونویلبرانـد)
- بیماری برنارد سولیر بهدلیل کمبود گلیکوپروتئین
 (GPIb) Ib
- ترومبواً ستنى گلانزمن به دليل كمبود گليكوپروتئين (GPIIb) IIb

Tissue Plasminogen Activator -2

Stasis -3

Thrombogenic Plug -1

اختلالات هموديناميك

٣_آبشار انعقادي

- یک سری تبدیلات آنزیمی پیش آنزیمهای غیرفعال به آنزیمهای فعال شده است که درنهایت به تشکیل ترومبین منتهی می شود و سپس ترومبین، فیبرینوژن محلول پلاسمارا به پروتئین نامحلول فیبرین تبدیل می کند.
- این طرح شامل دو مسیر بیرونی و درونی است که هـر دو در عامـل X فعـال به هم می رسـند.
- آبشار انعقادی باید فقط منحصر به محل موضعی آزار رگی باشد و دو روش برای کنترل آن وجود دارد.
- آنتی ترومبین ها که عوامل IXa ، Xa ، XIa ، XIIa ، IXa ، Xa مهارمی کند (این آنزیم خاصیت سرین پروتئازی دارد)
- پروتئینهای C و S که وابسته به ویتامین Xهستند و باعث مهار کوفاکتورهای Va و VIIIمی شوند.
- همراه آبشار انعقادی یك آبشار فیبرینولیتیك نیز به حركت در می آید كه اندازه لخته نهایی را محدود می كند و این امر درنهایت توسط پلاسمین انجام می شود. این ماده از پلاسمینوژن با واسطه مسیر وابسته به فاكتور XIIa یا توسط فعال كننده پلاسمینوژن به دست می آید كه مهم ترین آن t-PAاست. محصولات تجزیه فیبرین (FDPs) هم ضدانعقادهای خفیفی هستند.

در بافت \leftarrow t-PA \leftarrow در فاز مایع فعال کنندههای پلاسمینوژن \leftarrow u-PA استریتوکیناز

در آزمایشگاه پاتولوژی

دو فاکتور PT (زمان پروترومبین) و PTT (زمان نسبی پروترومبین) جهت بررسی مسیرهای انعقاد به ترتیب خارجی و داخلی مورد استفاده قرار می گیرند:

- ۹۲ در PT بررسی فاکتورهای ۲،۵،۲ و ۱۰ در PT
- بررسی فاکتورهای ۲، ۹،۸،۵،۹ و ۱۱ در PTT PT نسبت به اثرات ضدانعقادی کومادین حساس است و PTT به اثرات ضدانعقادی هیارین.

ترومبوز

ترومبوز نقطه عکس هموستاز طبیعی است. عوامل ایجادکننده آن را اصطلاحا تریاد ویرشو^۱ گویند و عبارتند از:

- 1 آسیب اندوتلیال: مهم ترین عامل است و به ویژه در قلب و گردش خون سرخرگی مثلاً انفارکتوس میوکارد و در محلهایی که ضربه و یا پلال های زخمی و آترواسکلروتیك است، نقش مهمی دارد. البته اختلالهای تعادل دینامیك به تنهایی اثرات پیش ترومبوزی دارند.
- ۲ تغییر در جریان طبیعی خون: جریان گردابی از طریق ایجاد آسیب واختلال کارکرد آندوتلیال ویاروشهای متفاوت مثل در کنار هم قرار دادن پلاکت و آندوتلیوم، جلوگیری از رقیق شدن عوامل لخته ساز و کندکردن جریان درونی مهارگرهای عوامل لخته ساز باعث ایجاد لخته های اضافی و ترومبوز می شود. از عواملی که باعث ایجاد جریان گردابی می شوند عبارتند از: آنوریسم و انفارکتوسهای میوکارد، تشکیل ترومبوزهای جداری، تنگی دریچه میترال وافزایش ویسکوزیتی (مثل پلی سیتمی).
- ۳-افزایش انعقادپذیری: که دو نوع دارد:ارثی واکتسابی.

 عوامل ارثی: در این میان فراوان ترین نوع، فاکتور

 Va
 جهش یافته (جهش لیدن^۳) است که منجر به ایجاد

Virchows Triad -1

Turbulance -2

Leiden -3

فاکتور Va می شود که توسط پروتئین C تجزیه (در نتیجه غیر فعال) نمی شود. در این بیماری آمبولی و ترومبوز راجعه سیاهرگ عمقی پا بسیار شایع بوده و فرد مستعد ابتلا به ترومبوزهای وریدی است. یك نوع جهش در ژن پروترومبین نیز موجب افزایش سطح پروترومبین و افزایش سه برابری احتمال ترومبوزهای وریدی می شود. افزایش سطح هموسیستئین خون که ممکن است مادرزادی یا اکتسابی باشد، سبب ترومبوز شریانی و وریدی و همچنین ایجاد آترواسکلروز می شود. کمبودهای ارثی عوامل ضدانعقادی نظیر آنتی ترومبین III، پروتئین C یا پروتئین S از علل ناشایع افزایش انعقادپذیری اولیه هستند.

 پاتوژنز اختالالات ترومبوتیك اکتسابی پیچیده و چندعاملی است. در نارسایی قلب یا تروما، عواملی مثل استازیا آسیب رگی ممکن است اهمیت بیشتری داشته باشند. افزایش انعقادپذیری در زمان مصرف قرصهای ضد بارداری و حالت افزایش استروژن در بارداری، افزایش انعقادپذیری ممکن است مربوط به افزایش سنتز کبدی بسیاری از عوامل انعقادی و کاهش ساخت آنتی ترومبیـن IIIباشـد. هتروزیگـوت بودن بـرای عامل V ليدن نيز ممكن است يك عامل زمينه ساز كمك كننده باشد. در سرطانهای منتشر، آزادشدن محصولات پیش انعقادی تومور زمینه ترومبوز را فراهم می کند. سن بالا، مصرف سيگار و چاقى، به علل ناشناخته سبب افزايش انعقادپذیری می شوند. در میان علل اکتسابی اختلال ترومبوتيك، سندرم ترومبوسيتوپني القاشده بهوسيله هپارین و سندرم آنتی بادی آنتی فسفولیپید نیاز به توجه بیشتری دارند.

سندرم ترومبوزسيتوپني القا شده با هپارين (HIT)

زمانی اتفاق میافتد که تجویز هپارین قطعهقطعه نشده (unfractionated) ساخت اَنتیبادیهایی را که به مجموعههای مولکولی هپارین و پروتئین غشایی عامل

۴ پلاکتی متصل می شوند، القا می کند. این آنتی بادی همچنین می تواند به مجموعه های مشابه یی که در سطح پلاکتها و سلولهای اندوتلیال وجود دارند، بچسبند. نتیجه آن فعال شدن پلاکتی، آسیب اندوتلیال و یك وضعیت پیش ترومبوتیك است. برای رفع این مشکل، از نوع دیگر هپارین با وزن مولکولی پایین که واجد فعالیت ضد انعقادی مطلوب بوده، ولی با پلاکتها واکنش نمی دهد، استفاده می شود.

سندرم أنتى بادى أنتى فسفوليپيد (APS)

تظاهرات بالینی این سندرم، شامل ترمبوزهای چندگانه، همراه با سطوح بالای آنتیبادیهای ضد فسفولیپیدهای آنیونی (مثل کاردیولیپین) در سرم است. بیماران دارای آنتیبادیهای ضد کاردیولیپین همچنین دارای نتیجه مثبت کاذب برای تست سرولوژی سیفیلیس هستند؛ چون در این تست از آنتیژن کاردیولیپین استفاده می شود. این آنتیبادیها در بدن باعث ایجاد وضعیت افزایش انعقادپذیری می شوند.

بیماران مبتلا به ۲ دسته تقسیم می شوند. بسیاری از آنها یك بیماری خودایمن کاملاً واضح، مثل لوپوس دارند بنابراین مبتلا به سندرم آنتی فسفولیپید ثانویه هستند (این بیماری قبلاً به نام سندرم ضدانعقادی لوپوسی خوانده می شد). بقیه بیماران، هیچ شواهدی از یك اختلال خودایمن دیگر نداشته، تنها تظاهر افزایش انعقادپذیری را نشان می دهند (سندرم آنتی فسفولیپید اولیه). اگر چه آنتی بادی های آنتی فسفولیپید با زمینه ترومبوتیك همراهند، اما آنها همچنین در ۵ تا ۱۵ درصد افراد سالم دیده شدهاند و بنابراین شرط لازم ونه کافی برای ایجاد این سندرم هستند.

افراد مبتلا به این سندرم دارای تظاهرات بالینی متنوعی هستند مانند ترومبوزهای شریانی یا وریدی مکرر، سقطهای مکرر، جوانههای دریچههای قلبی یا

اختلالات هموديناميك

ترومبوسیتوپنی. ترومبوزهای وریدی بیشتر در وریدهای عمقی ساق یا رخمی دهند.

مورفولوژي

ترومبوزهای سرخرگی در محل آزار و ترومبوزهای سیاهرگی در محلهای ایستایی دیده می شوند. مشخصه همه آنها وجودیك منطقه اتصال قوی به رگ زیرین است. ترومبوزهای سیاهرگی در جهت جریان خون و ترومبوزهای سرخرگی رو به عقب گسترش می یابند. ترومبوزها در قلب و آئورت به صورت خطوط زان است که لایههای کمرنگ پلاکتهای به همراه فیبرین و نواحی قرمز گلبولهای قرمز است.

ترومبوزهای سرخرگی معمولاً مسدودکننده هستند که شایع ترین محل بروز آنها عبارتنداز: سرخرگهای کرونر، مغزی و رانی. در حالی که ترومبوزهای وریدی تقریبا همیشه مسدودکنندهاند که معمولاً اندامهای تحتانی و فوقانی، پروستات و ... را درگیر میکنند. (به ترمبوزهای سیاهرگی فلبوترومبوز گویند)

نكته

- برای افتراق این گونه ترومبوزها و ترومبوزهای پس از مرگ، کالبدگشایی کرده و به نوع لخته نگاه می کنند. در ترومبوزهای پس از مرگ، قسمت زیرین به علت ته نشین شدن گلبولهای قرمز، به رنگ قرمز تیره و در قسمت سطحی نمای چربی جوجه به رنگ زرد دیده می شود که شبیه چربی خوب شده و منعقد شده است.
- نکته: در عفونتهای باکتریایی و یا SLE (لوپوس) امکان دارد لخته روی دریچههای قلبی (وژتاسیون) بنشیند و ترومبوز ایجاد کند که به ترتیب آندوکاردیت عفونی و آندوکاردیتی زگیلی (لیبمن ساکس) نامیدهمی شوند.

سرنوشت ترومبوز:اگر فرد از ترومبوز جان سالم بهدربرد، ۴ اتفاق برای ترومبوز خواهدافتاد.

- گسترش':معمولاً رو به عقب تا جایی که یك رگ حیاتی را مسدود کنند.
- **ا مبولیزاسیون**۲: جابه جا شده و در خون حرکت کند.
 - انحلال^۳:بهوسیله عوامل فیبرینولیتیك حل شود.
- سازمان یابی (ارگانیزاسیون) ٔ و مجرادارشدن

محدده

نكته

- در ترومبوزهای کهنه معمولاً لیز و انحلال مشاهده نمی شود؛ زیرا رشتههای فیبرین به شدت به یکدیگر چسبیدهاند. معمولاً در این گونه ترومبوزها، سازمانیابی نقش دارد.
- اگر بذرافشانی باکتریایی رخدهد، ترومبوزهای تجزیه شده بهوسیله آنزیمهای لیزوزومی و ... یك محیط آرمانی برای آنها محسوب شده و به اصطلاح «آنوریسم قارچی شکل»ایجاد می کند.

ترومبوزها دارای اهمیت بالینی هستند؛ چون باعث ۱)انسداد سرخرگها و سیاهرگها میشوند. ۲) منابع مهمی برای آمبولوسها هستند که بستگی به این دارد که ترومبوس در کجا رخمی دهد. مثلاً ترومبوزهای سیاهرگی ممکن است آمبولی ریه بدهد؛ ولی ترومبوزهای سرخرگی معمولاً عروق کرونر یا مغزی را درگیر می کنند.

- Propagation -1
- Embolization -2
 - Dissolution -3
- Organization -4
- Recanalization -5
 - Stasis -

آمبولی شریانی:درگیر کردن قلب و مغز وریدی:درگیر کردن ریه

■ ترومبوز سیاهرگی اکثرا در سیاهرگهای سطحی و عمقی پارخمی دهد. ترومبوزهای سطحی در دستگاه صافن در هنگام واریس دیده می شود که به ندرت آمبولیزه می شود ولی چون زهکشی کاهش می بابد، پوست روی آنها مستعد پیدایش زخمهای واریسی می شود. ترومبوزهای عمقی در سیاهرگهایی مثل زانویی، رکبی و ایلیاك خطرناك ترند، زیرا آمبولیزه می شوند و نیز باعث در و خیز می شوند.

نكته

 نیمی از این بیماران کاملاً بدون نشانه هستند و فقط پس از آمبولیزاسیون تشخیص داده می شوند. درمان آن به روش مجاری کنارگذر است.

تحرك در سنین بالا، كنش دوشنده سیاهرگهای پاها را كم می كند و هنوز هم یكی از مهمترین عوامل ایجاد ترومبوز و آمبولی است.

■ ترومبوز سرخرگی معمولاً در محلهایی مثل انفارکتوس میوکارد و بیماری روماتیسمی قلبی، تنگی دریچه میترال (که باعث گشادی دهلیز چپ میشود)، فیبریلاسیون دهلیزی و ایستایی خون ایجاد میشود که البته آترواسکلروزیك آغازگر ترومبوز است این ترومبوزها در هـر جایی ممکن است آمبولیزه شوند؛ ولی هدف اصلی آنها کلیهها، مغز و طحال است (به علت حجم زیاد جریان در آنها).

نكته

• آمبولی و ترومبوز حتی در افراد سالم و با تحرك كافی نیز مشاهده می شود، بدون حتی هیچ گونه ناهنجاری زمینهای یا مستعدکننده!!

انعقاد درون رگی منتشر ۵

عبارت است از ظهور ناگهانی یا تدریجی ترومبوزهای گسترده فیبرینی در بستر رگهای کوچك که معمولاً مشاهده نمی شوند؛ ولی با میکروسکوپ کاملاً واضح هستند و باعث نارسایی گردش خون در مغز، ریه، قلب و کلیه ها می شوند و به علت مصرف زیاد پلاکتها پس از اختلال ترومبوزی به یك اختلال خونریزی دهنده وخیم تبدیل می شود. این سندرم یك بیماری اولیه نیست بلکه عارضه ای از بیماری های دیگر است.

نارسایی قلبی دلیل واضح ایستایی در گردش خون سیاهرگی است. ولی حتی ایستایی به مدت ناچیز که مثلاً در طول مسافرتهای هوایی طولانی ممکن است رخدهد، باعث ایجاد ترومبوز می شود. اواخر آبستنی و پس از زایمان علاوه بر احتمال انفوزیون مایع آمنیوتیك به درون گردش خون در زمان وضع حمل، با افزایش انعقادی نیز همراه است. آزادسازی مواد پیش انعقادی (در ارتباط با تومور) مسئول افزایش خطر پدیدههای ترومبوآمبولیك منتشر سرطانی است که به سندرم «تروسو» (ترومبوفلبیت مهاجر)" معروف است. البته عدم «تروسو» (ترومبوفلبیت مهاجر)" معروف است. البته عدم

- 1 Obturator
- 2 Bypass
- 3 Migratory Thrombophlebitis

Trousseaus Syndrome

^{4 -} Milking Action

^{5 -} Disseminated Intravascular Coagulation (DIC)

اختلالات هموديناميك

ترومبوأمبولي سيستميك

آمبولـوس يك تـوده جامد، مايع يا گازي يـا چربي درون رگی جدا شده است که به وسیله خون به محلی دور از نقطه خاستگاهش حمل می شود که ۹۹ درصد ثمره یك ترومبوز است. این توده معمولاً باعث انسداد رگی شده و پیامد آن نكروز ايسكميك ديستال (يا همان أنفاركتوس) است.

ترومبوأمبول<u>ى</u>ريوى

این مورد کشنده است، گرچه همیشه این گونه نیست. بیش از ۹۰ درصد آن ناشی از سیاهرگهای عمقی یا در بالای سطح زانو است که پس از عبور از سیاهرگهای درشت، حفرههای قلب و سرخرگهای ششی به ریه رسیده و معمولاً در عرض محل دو شاخهشدن گیر میکند و آمبولی زینی شکل می دهد و یا به سرخرگچه های ریز ریوی می رود؛ گرچه ممکن است آمبولی از نقص دهلیزی و بین بطنی گذشته و به گردش خون عمومی برود (آمبولی متناقص)^۲. در زير تقسيم بندي باليني أمبولي ريه أمده است:

۱) اکثـراً خاموشانـد، زیـرا کوچـك و یـا دچـار اورگانیزاسیون شدهاند.

۲) اگر ۶۰ درصد یا بیشتر از گردش خون ریوی مسدود شود، مرگ ناگهانی، نارسایی قلب راست^۳ و یا كلاپس قلبي ـ رگي رخمي دهد.

۳) انسداد سرخرگهای متوسط معمولاً باعث خونریـزی ریـوی میشـود ولـی انفارکتـوس رخنمیدهـد (به علت وجود گردش خون برونشی).

۴) انسداد شاخههای کوچک سرخرگ ریوی، باعـث انفاركتـوس مىشـود.

۵) آمبولی های مکرر باعث افزایش فشارخون ریــوی میشــود.

آمبولي

به آمبولیهای گردش خون سرخرگی می گویند. اکثرا از جدار قلب انفار کته بطن چپ جدا شده و مرتبط با اتساع دهلیز چپ است. گرچه آترواسکلروز، آنوریسم آئورتی و آمبولی متناقض هم می توانند باعث ترومبوآمبولی سیستمیك شود. هدفهای عمده آمبولیزاسیون عبارتنداز: اندامهای تحتانی، مغز، روده و ... پیامد سازش معمولاً تأمین رگی جانبی ٔ است. آمبولی سرخرگی در نهایت

باعث أنفاركتوس أن بافت ميشود.

• عواقب أمبولي سيستميك به حساسيت بافت ایسکمی، قطر رگ مسدودشده و میزان پشتیبانی عروق جانبی بستگی دارد.

معمولاً گلوبول های چربی میکروسکوپی پس از شکستگی استخوانهای بلند با مغز استخوان پرچربی و یا در اثر ضربه و سوختگی بافت نرم در گردش خون یافت می شوند. سندرم آمبولی چربی بهوسیله نارسایی ریوی، نشانههای نورولوژیك، کهخونی و ترومبوسیتوپنی مشخص می شود و در ۱۰ درصد مواقع کشنده است و با ظهور ناگهانی تاکی پنه و تنگی نفس، هذیان گویی و اغما شروع می شود. پاتوژنز آن به صورت انسداد مکانیکی و شیمیایی است. اسیدهای چرب رها شده باعث آزار اندوتليوم با بروز راش مي شوند.

- 4 Collateral
- 5 Tachypnea
- 6 Delirium

- 1 Saddle Embolus
- 2 Paradoxical Embolism
- 3 -Cor-Pulmonale (قلب ريوى)

أمبولي هوا

هوا ممکن است در حین اقدامات مامایی وارد جریان خون شود (حتی در آسیبهای جدار سینه هم این امکان وجود دارد) و تودهای کفآلود تشکیل میدهد که باعث انسداد رگهای اصلی میشود.

نكته

- وجود عموما ۱۰۰ ml هوا برای ایجادیك اثر بالینی نیاز است.
- یک شکل بیماری به نام بیماری رفع فشار نیز وجود دارد. هنگامی که هوا در فشار بالا تنفس می شود (مثل غواصان در آب عمیق) مقادیر با در خون حل می شود و اگر غواص با سرعت بالا صعود کند، ب۸منبسط شده و به صورت حباب در می آید و باعث درد مفاصل می شود که به «دردهای کمری یا کمرشکن» معروف است. این آمبولی می تواند نقاط کانونی ایسکمی در قلب و مغز نیز بدهد.

نكته

• شکل مزمن بیماری رفع فشار بیماری کیسون ا است که تداوم آمبولی گازی منجر به نکروز ایسکمیك کانونی متعدد در دو سر استخوان تیبیا، فمور و هومروس می شود.

أمبولي مايع أمنيوتيك

انفوزیون مایع آمنیوتیك به گردشخون مادری در اثر پارهشدن سیاهرگهای رحمی به علت وجود پوست جنین، موهای لانوگو، چربی و مواد گوارشی جنین می تواند باعث آمبولی شود.

انفاركتوس

انفارکت منطقه ای از نکروز ایسکمیك است که از طریق انسداد خونریزی سرخرگی یا زهکشی سیاهرگی در یك بافت خاص می شود. معمولاً ناشی از رویدادهای ترومبوزی و آمبولیك و ناشی از انسداد سرخرگی و یا ندرتا انقباض رگی و یا تحت فشار خارجی است. گر چه ترومبوز سیاهرگی و احتقان هم می تواند انفارکتوس بدهد. انفارکتوس ها را بر اساس مقدار و نحوه خونریزی (رنگ) به دو دسته تقسیم می کنند.

- انفارکتوسهای سرخ در حالتهای زیر رخمی دهد:
 - ۱ ـ انسداد سیاهرگی (مثل پیچش تخمدان)
 - ۲ ـ در بافتهای شل (مثل ریه)
- ۳ ـ بافتهای دارای گردش خون چندگانه (مثل کولون)
 - ۴_ بافتهای محتقن
- ۵ ـ برقراری جریان در محلی که قبلاً نکروز ایسکمیك رخداده است.
- انفار کتوسهای سفید که در انسدادهای سرخرگی دیده می شود و یا در اندامهای توپر مثل قلب، طحال و کلیه. این گونه انفار کتها نوعا با گذشت زمان به تدریج رنگ پریده تر و حدودشان مشخص می شود.

مشخصه بافتشناسی غالب انفارکتوسها نکروز انعقادی ایسکمیك است و در نهایت بهوسیله بافت جوشگاهی ٔ جایگزین می شوند ولی در مغز منجر به نکروز میعانی می شود (فصل ۱).

نكته

• انفارکتهای سپتیك در صورت آمبولیزاسیون کلونی باکتریها از دریچه قلب یا رشد باکتری روی نقاط نکروتیك دیده می شود که در نهایت تبدیل به دمل می گردد (اًبسه).

2 - Scar

1 - Caisson Diseerse

اختلالات هموديناميك

عوامل مؤثر در پیدایش انفارکت

۱ ماهیت منبع رقی: اجزایی که دویا بیشتر از دو منبع رقی دارند کمتر دچار انفار کت می شوند مثل ریه و روده.

۲ ـ سـرعت پیدایـش انسـداد: هر چه سـرعت بیشـتر باشـد مسـیرهای جایگزین کمتر تکامل یافته و عضو زودتر انفارکته میشـود.

۳ ـ آسیب پذیری در برابر هیپوکسی: هر چه عضو به هیپوکسی مقاوم تر باشد، دیر تر دچار انفار کتوس می شود. ۴ ـ محتوای اکسیژن خون: اگر در شریانی به طور مزمن و غیر طبیعی درصد اکسیژن پایین باشد بافت هدف مستعد انفار کتوس است.

شوک

شوك یا «كلاپس قلبی ـرگی» مسیر انتهایی مشترك برای اكثر اتفاقات كشنده خونریزی دهنده مثل ضربه و سوختگیهای گسترده و ...است و از نظر تعریف عبارت است از: كاهش عمومی خون رسانی ناشی از كاهش برون ده قلبی یا حجم مؤثر خون در گردش. شوكها چهار دستهاند:

۱ ـ کاردیوژنیك که نارسایی تلمبه میوکاردی است و علل مختلف دارد مثل آریتمی، تامپوناد و ...

۲_هیپووالیومیك (ولمیك) ^۲که نتیجه از دسترفتن خون کامل یا پلاسماست.

۳ ـ سپتیك كه از طریق عفونت میكروبی ایجاد میشود، بهخصوص باكتریهای گرم منفی

۴ ـ نوروژنیك كه بـه علت از دسـت رفتـن تونوس رگی و تجمع خون در محیط اسـت.

البته یك نوع شوك دیگر هم هست به نام شوك «آنافیلاكتیك» که ناشی از ترشح زیاد IgE است و با گشادی عمومی عروق و افزایش نفوذپذیری همراه است و باعث کاهش خون در گردش می شود و معمولاً در افزایش حساسیتهای نوع Ig (فصل o) مشاهده می شود.

بيمارى زايى شوك سيتيك

شوك سپتيك فراوان ترين علت مرگ در است و ناشی از انتشار عفونت متمركز مثل آبسه يا پنومونی در درون جريان خون است. اكثراً بهوسيله باسيلهای گرم منفی توليدكننده اندوتوكسين (LPS) ایجاد می شود. این مولكول به گیرنده اختصاصی ۲۵۲۴ می شود. روی مونوسیتها و ماكروفاژها و نوتروفیلها متصل و باعث توليد سیتوكینهایی مثل ۱-۱۱ و ۲۸۳۴ می شود. اتقال درون سلولی بهوسیله پروتئین «زنگ مانند» انجام می شود. ۱-۱۱ و ۲۸۳۴ در آندوتلیوم باعث ترشح 6-۱۱ و ۱۹۳۶ در آندوتلیوم باعث ترشح 6-۱۱ و ۱۹۳۶ می کنند و ۱۹-۱۱ می شود که در نهایت به گشادی عمومی رگی، کاهش می شود که در نهایت به گشادی عمومی رگی، کاهش قابلیت میوکارد، چسبندگی عمومی لکوسیتها و نیز قابلیت میوکارد، چسبندگی عمومی لکوسیتها و نیز DIC

سوپرآنتی ژنها مثل توکسین شماره یک سندرم شوک توکسیک (TSST-۱)خود به خود فعال کننده لنفوسیتهای T و ایجاد کننده آبشارهای سیتوکینیهای مشابه بالا هستند. فعالیت آنها از گشادی رگها و راش تا شوکهای وسیع مرگبار متغیر است.

^{3 -} Lipoploysaccharides

^{4 -} Toll Like

^{5 -} Platelet Activating Factor

^{1 -}Tamponade

وجود مایع زیاد بین پریکارد و میوکارد که فشار اضافی روی میوکارد وارد میکند.

^{2 -} Hypovolumic

مراحل شوك

شوك يك اختلال پيشرونده است كه در صورتى كه كنترل نشود منجر به مرگ مى شود و معمولاً ٣ مرحله قراردادى دارد:

۱ ـ غیرپیشـرونده کـه مکانیسـمهای رفلکسـی جبرانی فعال شـده می توانـد فـرد را حفـظ کند.

۲ ـ مرحله پیشرونده که به وسیله کاهش خون رسانی بافتی و اختلالات بدتر شونده متابولیك مشخص می شود. ۳ ـ برگشتناپذیر که بدن متحمل تغییراتی می شود که حتی در صورت اصلاح نقایص همودینامیك، بقا، امکان پذیر نیست.

در مرحله اول مکانیسمهای نوروهومورال مثل بارورسپتورها و کاتکول آمینها و محور رنین ـ آنژیوتانسین باعث تاکیکاردی، انقباض رگهای محیطی و حفظ آب بدن میشوند و جریان خون مراکز اصلی تقریبا بدون تغییر باقی میمانند. اما در صورت اصلاح نشدن روند بیماری فرد وارد مرحله دوم میشود و به علت گلیکولیز بیهوازی و تولید اسیدلاکتیك، pHکاهشیافته و پاسخهای وازوموتور فروکش میکنند که در نهایت به علت کاهش جریان خون، DIC اتفاق می افتد و اگر درمان به موقع صورت نگیرد، شوك وارد مرحله برگشتناپذیر میشود این امر ناشی از ترشح ON زیادی است که اعضا برای گرفتن اکسیژن و گشادی عروق ترشح می کنند و با ورود فلور طبیعی به داخل خون فرد، مرگ به طور اجتناب نایذیری رخمی دهد.

مورفولوژي

این عارضه یك نارسایی چندین عضوی است.

- مغز ممكن است دچار أنسفالوپاتي ایسكمیك شود.
- قلب دچار نکروز انعقادی کانونی و خونریزی زیر
 آندوکاردی می شود.
- در کلیهها آسیب لولهای بروز کرده و باعث ایجاد
 اولیگوری، آنوری و آشفتگی الکترولیتی می شود.
- مجرای گوارشی دچار نکروز و خونریزیهای تکه تکه می شود.

نكته

- در صورت برگشت بیمار از شوك همه عارضهها غیر از خرابی میوسیتها و نورونها كاملاً برگشت پذیر است گرچه معمولاً افراد دچار شوك قبل از رسیدن به بیمارستان از پا در می آیند.
- در شوكها معمولاً در ابتدا اندامهای دیستال سفید و بی رنگ هستند ولی در شوك سپتیك به علت گشادی رگها، اندامهای دیستال «گرم و برافروخته» هستند.

اختلالات هموديناميك

زير است؟ الف) ترومبوز شریانی ب) اسپاسم عروقی موضعی ج) پیچخوردگی عروق د) فشار خارجی به رگ

۶- کدام یک از موارد زیر که بهوسیله سلولهای آندوتلیال ترشح مى شود بعد از تشكيل لخته بهعنوان عامل ضد ترومبوز عمل مي كند؟

ب) پروتئین C الف)ترمبومدولين د) فعال كننده پلاسمينوژن بافتي ج)پروتئينS

۷- واسطهی اتصال پلاکتها به یکدیگر در مرحله Adhesion کدام مولکول است؟

> ب)ترومبين الف)فاكتور فون ويلبراند د) کلاژن ج)فيبرينوژن

۸-مکانیسم ایجاد ادم (خیز) در کدامیک از موارد زیر انسداد لنفاتىكھاست؟

الف)نارسایی احتقانی قلب ب) پس از رادیاسیون د) پریکاردیت کانستریکتیو ج) سيروز كبد

۹-مناطق سفید در خطوط زان (zahn) در ترومبوز معرف کدامیک از موارد زیر است؟

ب) فيبرين و BC الف) يلاكت و RBC د) WBC و RBC ج) پلاکت و فیبرین

۱- برای بررسی اثر درمانی داروی کومادین، کدام تست آزمایشگاهیبهتراست؟

Partial Thromboplastin Time (PTT) (الف

(PT) Prothrombin Time (ب

ج) شمارش پلاکت خون

د) اندازه گیری کلسیم یونیزه سرم

پرسشهای فصل ۴

۱- برای بیماری متعاقب سکته قلبی، اسپرین به منظور کاهش ریسک ترومبوز سرخرگی تجویز شده است. کدامیک از مراحل هموستاز تحت تأثیر این دارو قرار مي گيرد؟

الف) تجمع پلاکتی

ب) سنتز فاكتور فون ويلبراند

ج) سنتز أنتي ترومبين III

د) توليد فاكتور بافتى

۲-نقش فاکتور فون -ویلبراند در هموستاز طبیعی کدام یک از موارد زیر است؟

الف) اتصال پلاکتها به بستر خارج سلولی

ب) فعال کردن راه داخلی آبشار انعقادی

ج) حل لخته و كمك به سيستم فيبرينوليز

د)افزایش تجمع یلاکتی

۳- مهم ترین جزء در افتراق توپی هموستاتیک ثانویه از اولیه کدام یک از موارد زیر است؟

الف)اتصال پلاکت به آندوتلیوم رگ

ب) تجمع قابل ملاحظه يلاكتي

ج)تشكيل فيبرين

د) وجود سلولهای التهابی در لخته

۴- در بیمار مبتلا به شوک سپتیک تغییرات مورفولوژیک مشاهده شده در غده فوق کلیوی کدام یک از موارد زیر

الف) التهاب چرکی در بافت

ب) کاهش لیپید سلول های کورتیکال

ج) نکروز و خونریزی در تمام لایهها

د) آتروفی سلول های لایه کورتکس و مدولا

۵- شایع ترین علت زمینهای انفارکتوس کدامیک از موارد

https://t.me/Doctor_MIB_iran: عضویت در چنل ما

GBS **پاتولــوژی**

پاسخنامه فصل ۴

گزینه	سؤال	
الف	١	
الف	۲	
ج	٣	
ب	٤	
الف	٥	
٥	٦	
<u> </u>	٧	
ب	٨	
ج	٩	
ب	1+	

اختلالات دستگاه ایمنی

دستگاه ایمنی به دو جزء مجزا ولی مرتبط «ایمنی هومورال، و «ايمني سلولي» تقسيم مي شود. ايمني هومورال به واسطه سلولهای Bعمل می کنند که منشاء تولید آنتی بادی هاست و از طریق خنثی کردن مستقیم میکروبهای خارج سلولی و فعال کردن کمپلمان و برخی سلولیهای مجری خاص مثل نوتروفیلها در ایمنی شرکت می کند. ایمنی سلولی به واسطه سلولهای T عمل کرده و می تواند مستقیما هدف را تخریب کند (سلولهای سیتوتوکسیك') و یا پاسخ ایمنی را هماهنگ کند (سلولهای پاریگر^۲). سلولهای Tفقط می توانند آنتیژنهای پردازششده را شناسایی کنند(برخلاف سلولهای B). این آنتی ژنهای پردازش شده از طریق کمپلکس سازگاری بافتی ۳ (MHC) به سلولهای T نشان داده می شوند. بنابراین در گیر شدن سلول های Tدر پاسخهای ایمنی مستلزم وجود سلولهای عرضه کننده آنتی ژن (APCs) مثل ماکروفاژ و سلول های دندریتیك

و سلولهای مجری جهت ریشه کن کردن محرك آسیب زاست

سلولهای دستگاه ایمنی

لنفوسیتهای T

این سلولها پس از منشاگرفتن از مغز استخوان، وارد تیموس شده، در آنجا تمایز پیدا کرده و بالغ می شوند. لنفوسیتهای در گردش را شامل می شوند. علاوهبراین لنفوسیتهای تد در نواحی پاراکورتیکال گرههای لنفاوی و غلافهای دور شریانچهای طحال نیز یافت می شوند. این سلولها دارای گیرندههایی به نام TCRهستند. تنوع TCR برای میلیاردها نوع پپتید بالقوه از طریق نوترکیبی سوماتیك ژن TCR در هسته به وجود می آید.

بیشتر لنفوسیتهای T (<۹۵٪) دارای رسپتورهای آنتیژنی متشکل از زیرواحدهای α و β دارای یك ناحیه متغیر (که به آنتیژن متصل میگردد) و یك ناحیه ثابت

- 1 Cytotoxic T lymphocytes
- 2 Helper
- 3 Major Hystocompatibility Complex

هستند .

رزتا) کمپلکس پروتئینی CD3 و دو زنجیره ζ (زتا) TCR متصل می شود. پروتئین های CD3و مولکول های زتا در انتقال پیام نقش دارند.

زیر واحدهای γ و δ هستند. این سلولها عموما در سطوح مخاط گوارشی و تنفسی یافت می شوند که نشان می دهد این سلولها نگهبانهایی هستند که از نفوذ میکروبها آغازکننده پاسخ عمل می کنند. سایر سلولهای فعال به سد پوششی مخاطی جلوگیری می کنند.

> علاوه بر TCR، پروتئین های CD3و کی، سلول های Tتعدادی از مولکولهای غیرپلیمورفیك عملکردی شامل CD8، CD8، CD4، CD8، CD2، اینتگرین ها و CD8۸ را بارز می کنند. CD4 روی ۶۰ درصد سلولهای T بارز می شود. در حالی که CD8 روی ۳۰ درصد سلول های Tبروز می کند. در جریان عرضه آنتی ژن، مولکول های CD4 به مولکولهای MHC II در سطح APCها متصل می شوند. در مقابل مولکول های CD8 به مولکول های MHC I متصل می شوند. لنفوسیتهای علاوه بر مولکول های MHC که جهت شناسایی آنتی ژن توسط این سلول ها، ضروری هستند-به محركهای كمكی که از تعامل CD2۸ (رویCD8) با CD8۰ و CD8۶ میکند، به خوبی نمایان می شود. (روی سلولهای عرضه کننده آنتی ژن (APC) حاصل می شود نیز نیاز دارند. اهمیت تحریك همزمان از طریق این مسیر بااین واقعیت مشخص می شود که در غیاب پیام دوم سلولهای آیا دچار آپوپتوز می شوندیا توان واکنش دهی را از دست می دهند.

> > بنابراین می توان خلاصه کرد که،

MHCII شناسایی CD4+ T" helper" MHCI شناسایی CD8+ T" cytotoxic"

وقتی سلولهای T بهوسیله آنتیژن و مولکول محرك همزمان فعال شوند، سايتوكاين ترشح مي كنند. تحت تأثیر اینترلوکین ۲ سلولهای T تکثیر یافته و تعداد درصد کمی از لنفوسیتهای T دارای TCRمتشکل از زیادی لنفوسیت اختصاصی برای آنتی ژن را به وجود می آورند. بعضی از این سلول ها به سلول های عمل کننده (effector) تمایز می پابند که در جهت حذف آنتی ژن شده به سلول های خاطرهای تمایز یافته و به صورت طولانی عمر می کنند و به سرعت در مواجهه مجدد با آنتیژن واکنش نشان میدهند.

سلول های +TCD4 و +CD8 اعمال مجزایی دارند؛ ولی تا حدودی همپوشانی نیز دیده می شود. سلولهای +TCD4 را می توان به عنوان تنظیم کننده اصلی در نظر گرفت. این سلولها با ترشح سایتوکاینها، عملکرد تقریباً تمام سلولهای دیگر دستگاه ایمنی از جمله سایر سلولهای T، سلولهای B، ماکروفاژها و سلولهای 3NK را تحت تأثیر قرار میدهند. نقش مرکزی سلولهای +CD4 ، هنگامی که ویروس HIV با تخریب این زیرگروه از سلولهای Tدستگاه ایمنی را تضعیف

دو جمعیت از سلولهای یاریگر +CD4 که از نظر عملكرد با هم متفاوت هستند، براساس سايتوكاين هاي مختلفی که تولید میکنند، شناخته شدهاند. زیرگروه سلولهای Tیاریگر نوع یك (Th۱)، اینترلوکین ٔ (-II-2) و اینترفرون گاما (IFN-γ)، را تولید می کنند، در حالی كه سلولهاى (Th2)،IL-4 ، IL-5، IL-10 و Th2)،IL-4 مىسازند، اما 2-IFN وIFNرا توليد نمى كنند. اين تفاوت قابل توجه است؛ چون این سایتوکاین ها آثار متفاوتی بر سایر سلول های ایمنی دارند.

3 - Natural killer

^{1 -} signal transduction

^{2 -} Antigen Presenting Cell

اختلالات دستگاه ایمنی

سلولهای +TCD8 عمدتا به عنوان سلولهای سایتوتوکسیك در جهت کشتن سایر سلولها عمل می کنند اما مانند سلولهای +TCD4 ، می توانند

سایتوکاین هم ترشح کنند که بیشتر از نوع سایتوکاینهای ترشحی سلولهای Th1 است.

اثرات مهم	سیتوکینهای معروف	نوع
کمک به پاسخ ایمنی سلولی مثل فعال کردن ماکروفاژها و $ m NK$ ها	اینترلوکین۲ (IL−۲) و IFN−γ	Thi
کمک به پیشبردن ایمنی هومورال مثل القای تولید IgE.	IL-4, IL-0, IL-1•	Thr

لنفوسیتهای (B)

مشتق از مغز استخوان هستند و حدود ۱۵٪ از لنفوسیتهای گردش خون محیطی را تشکیل می دهند. در گرههای لنفی در قشر سطحی و در فولکولهای لنفاوی و همچنین در پولپ سفید طحال یافت می شوند. پس از تحریك به «پلاسماسل ۱» تبدیل شده و ۵ نوع (ایزوتیپ) ایمونوگلوبولین (Ig) تولید می کند که اصلی ترین آنها ایمونوگلوبولین (Ig) تولید می کند که اصلی ترین آنها دارند. Ig و Ig هستند که اصلی ترین آنها دارند. Ig در دفاع مخاطی و Ig و دفاع انگلی نقش Ig اصلی را دارند. سلولهای Ig و دارای گیرندههایی از جنس Ig و می این ساولهای Ig و در Ig مولکول Ig و مولکولی است. روی این سلولهای مولکول Ig و در Ig مولکول Ig و در Ig و در Ig و مولکولی است. روی این سلولهای مولکول Ig و در Ig

.-

- بیماران مبتلا به جهش CD154 دارای یك نقص ایمنی به نام سندرم افزایش مفرط IgM هستند.
- مولکول CD2که یکی دیگر از مولکولهای کمک تحریکی سلولهای Bاست (که به آن CR2 هم میگویند) گیرندهای برای رسیدن ویروس اپشتاین بار (EBV) است. بنابراین EBV به راحتی سلولهای B را عفونی می کند.

ماكروفاژها

وظایف این سلول ها عبار تنداز:

۱- عرضه آنتیژن (نوعی APCاست)، به واسطه داشتن MHC II

۲- تولید تعدادی اینترلوکین

۳ – فاگوسیت کردن مولکول یا سلولهای کوچکی که بهوسیله کمپلمان و/یا آنتیبادی پوشیده شده باشند.

نكته

- ماکروفاژها عناصر اجرایی مهمی در ایمنی هومورال محسوب میشوند.
- 1 Plasma cells
- ${\small 2\ -Immunoglobulins}\\$
- 3 B Cell Receptor

سلولهای دندریتی (DC)

معمولاً به دو نوع تقسيم مي شوند:

Interdigitating DC(۱ که همه جاحتی در اجزای غیر لنفاوی مثل قلب، ریه و پوست (که در آنجا سلول های لانگرهانس خوانده می شوند) هم وجود دارند. عمل اصلی آنها عرضه آنتی ژن روی MHC II برای Th۲است و احتمالاً قوى ترين عوامل APC به شمار مي أيند. زیرگروهی از این نوع DCها موسوم به پلاسماسیتوئید DC هستند که منشأ اصلی INF-1 (ضدویروسی) است. ۲) نوع دیگری از سلولهای دندریتیك، سلولهای دندریتیك فولیكولی (FDC) نام دارنـد كه در مراكـز زایگر فولیکول های لنفاوی در طحال و گرههای لنفی دیده و دند ولی در حال حاضر به عنوان عناصر مهم در القا می شوند. این سلول ها دارای گیرنده هایی است که از و تنظیم عملکرد ایمنی محسوب می شوند. کارکرد طريق أنها أنتى ژن متصل به أنتى بادى يا پروتئين هاى

- ا ماكروفاژها
- ا دندریتیکسل

كمپلمان را به دام مي اندازد.

B السل

سلولهای کشنده طبیعی (NK)

حدود ۱۵٪ لنفوسیتهای خون محیطی را تشکیل می دهند و کمی از سایر لنفوسیتها بزرگ تر هستند. بدون حساسیت قبلی، دشمن خوبی برای سلولهای آلـوده بـه ويـروس و سـرطاني هسـتند. ايـن سـلولها ایمنوگلوبین سطحی، TCR و CD3 ندارند. در عوض دارای گیرنده مهار کشته شدن هستند که با شناسایی MHC رده I (که روی همه سلولهای سالم وجود دارنـد) باعـث مهـار سـيتوليز بـه وسـيله NK ميشـوند. این سلول همچنین دارای CD16 (که گیرنده FC برای IgG است) و CD56 است. سلول های NK یکے از

مهم ترین منابع γ-IFNبه شمار می آیند. بافتلنفاوي:

- اولیه (زایا): تیموس (محل بلوغ T سال) مغز استخوان (محل بلوغ B سل)
 - **ا** ثانویه (محیطی): طحال گره لنفاوی

مولکولهای سازگاری بافتی

این مولکول ها به این علت به نام مولکول های سازگاری بافتی (MHC) نام گرفتهاند که در ابتدا به عنوان آنتی ژن های مسئول وازنش پیوند شناخته شده اصلی آن اتصال پپتیدهای پردازش شده برای اتصال به TCR و عرضه به سلولهای T است. ژن آنها برروی کروموزوم۶است که به کمپلکس سازگاری بافتی انسانی یا آنتی ژنهای لکوسیتی انسانی ۲ (HLA) موسوم است. در انسان فرآوردههای ژنهای MHC را به سه گروه طبق جدول صفحه بعد تقسيم مي كنند.

نكته

• MHC I أنتى ژن هاى داخلى و MHC I أنتیژنهای خارجی را عرضه میکند.

1 - Killing Inhibitory Receptor(KIR)

2 - Human leucocyte Antigen

اختلالات دستگاه ایمنی

عملكرد واجرا وساختمان	زير كالاس ها	نوع HLA
زنجیره $\alpha+\beta$ دو میکروگلوبولین، شکاف در زنجیره α برای Ag و عرضه آن به CTL	A, B, C	I
دو زنجیره α و β ، شکاف بین دو زنجیره برای Ag و عرضه آن به Th (CD *)	DP, DQ, DR	II
اجزای سیستم کمپلمان مثل Bf ،C۲ ،C۲		III

....

- ژنهای مربوط به فاکتور نکروز کننده (TNF) و لنفوتوکسین (TNF- β) در درون ژن HC III) است.
- هر فردتنها يك آلل HLAرااز هر والدخودبه ارث می برد و به نوعی دارای دو مولکول متفاوت در هر جایگاه است، بنابراین سلولهای هر فرد حداکثر عمولکول مختلف رده I را بروز می دهد. در مورد رده II هم با همان محاسبه حداکثر ۶ نوع در هر سلول وجود دارد. این حالت باعث هتروژنیستی شده و پلی مورفیسم (چند شکلی) مولکولها را پدید می آورد و توانایی فرد برای عرضه أنتى ژنهاى مختلف را بالا مى برد و بنابراین آنتی ژنهای بیماری زا را ممکن است بهتراز سایرافرادبه سیستم ایمنی عرضه کند. • يك فرد در صورتى كه أنتى ژن خاص را شناسايى کرده و در برابر آن واکنش نشان میدهد که مولکولهایی از رده MHC را که به یك پیتید آنتی ژنتیك متصل شده و آن را به یاخته های T عرضه می کنند، به ارث برده باشد.

ارتباط HLA با برخی بیماری ها: به طور کلی این گونه بیماری ها به سه گروه تقسیم می شوند.

۱ - بیماری های التهابی: مثل اسپوندیلیت آنکیلوزان ۱ و چندین آرتروپاتی عفونی مرتبط با HLA-B۲۷ .

۲ - خطاهای مادرزادی متابولیسم: مثل کمبود ۲۱-هیدروکسیلاز مرتبط با HIA-BW۴۷

۳ - بیماری های خودایمنی که معمولاً با -HLA مرتبط هستند. این ارتباط ممکن است ناشی از دادن پاسخهای ایمنی نامناسب یا اغراق آمیز به آنتی ژنهای خودی باشد.

سيتوكينها

پلیپپتیدهایی با وزن مولکولی کیم که از لنفوسیتها، APCها و برخی سلولهای دیگر تولید می شوند و اثر خود را از طریق گیرندههای مخصوص روی سلول هدف اعمال می کنند. سیتوکینها اثرات خود را از سه طریق القامی کنند: (۱) اتوکرین مثل اثر 2-ITرشح شده از Tell ها، (۲) پاراکرین مثل اثر 7-ITرشح شده از ریشه مغز استخوان بر B Cell ها و (۳) اندوکرین (عمومی) مثل سایتوکاینهای التهابی (TNFa). برخی از خصوصیات سایتوکاینها به شرح زیر است:

۱ – معمولاً به صورت اَبشاری٬ عمل همدیگـر را تقویت میکننـد.

۲ – بسیاری از سیتوکینها بهوسیله انواع مختلفی از سلولها تولید میشوند.

۳ – اثرات سیتوکینها بر سلولهای مختلف ممکن است متفاوت باشد(یلئوتروپیك).

^{1 -} Ankylosing spondylitis

^{2 -} Cascade

۴ – ممکن است چندین نوع سیتوکین اثرات مشابهی داشته باشند که به اصطلاح «مازاد بر احتیاج ٔ « نامیده می شوند (مثل $_2$ – $_3$ الو $_3$ – $_3$)

ه – سیتوکینها ممکن است اثرات آنتاگونیستی داشته باشـند (مثل ${
m FN} \gamma$ و ${
m II-}$).

تقسيم بندى سيتوكين ها

و II-1 و II-1 و II-1 و II-1 و II-1 و II-1 و IIF α و TNF و TNF و α

eta و Π و Π

۳ - فعال کننده های التهاب: γ-IFN و TNF و TNF و TNF و TNF و عامل مهار کننده مهاجرت که اکثراً مشتق از سلول ها با اتصال متقاطع گرنده سطول سلول التصال متقاطع گرنده سطول التحال متقاطع گرنده التحال التحال

 7 - کموکین ها: معمولاً موجب فراخوانی سلول های التهابی می شوند که در دو گروه جای می گیرند الف) 7 حمدتاً بهوسیله 7 التها جاذب مونوسیت 7 است و ب 7 که شامل 8 است و بهوسیله ماکروفاژها تولید می شود.

۵ - هماتوپویتینها: که چندین عضو از عوامل تحریککننده کلونی در آن است.

مکانیسمهای ایمنی آزار بافتی (واکنشهای ازدیاد حساسیت)

افزایش حساسیت نوع I (آلرژی و آنافیلاکسی)

یک نوع پاسخ بافتی است که با سرعت زیاد حداکثر ظرف چند دقیقه به دنبال واکنش آلرژن با آنتی بادی IgE که قبالاً به سطح ماست سلها و بازوفیل های میزبان حساس شده متصل شده است رخمی دهد. این واکنش ۲ نوع اولیه (گشاد شدن رگها و افزایش نفوذپذیری و انقباض رگها) و ثانویه (ائوزینوفیلی) را در بر دارد. سلول های مهم در این نوع افزایش حساست عیار تند از:

(۱) ماستسلها: در بافتها پراکنده هستند. این سلولها با اتصال متقاطع گیرنده سطحی IgE-Fc (با میل ترکیبی۴ بالا) فعال می شوند. همچنین ۵۵۵ (آنافیلاتوکسینها) هم از طریق اتصال به غشای ماست سل فعال می شوند. از محرك ترشح ماست سلها می توان به میلیتین (نیش زنبور) و برخی مواد مخدر اشاره کرد.

۲) بازوفیلها: همانند ماست سل است، ولی در خون وجود دارند.

به سیر زیر که باعث ایجاد حساسیت نوع آمی شود نقت کنید:

قرارگیری در مقابل آلرژن \rightarrow القای Th۲ \rightarrow آزادشدن \rightarrow IIرگیری در مقابل آلرژن \rightarrow II تولید IgE از سلول های B \rightarrow رشد ماست سل \rightarrow فعالیت آئوزینوفیل ها \rightarrow اتصال حر ماست سل ها در مسورت قرارگیری مجدد در برابر آلرژن] \rightarrow اتصال متقاطع IgE \rightarrow آزاد شدن مواد میانجی.

- 1 Redundant
- 2 Taxis
- 3 Monocytic chemotaxic protein

4 - Affinity

اختلالات دستگاه ایمنی

- ائوزینوفیلها هم بهوسیله پروتئین بازی اصلی و پروتئین کاتیونی ائوزینوفیل و نیز لکوتری ان C_* روند رها سازی میانجی های ماست سل را فعال می کنندو
- استعداد ابتلا به واکنش های موضعی نوع I به طور ژنتیکی کنترل می شود و اصطلاح «آتوپی» برای اشاره به زمینه خانوادگی ابتلا به این قبیل واکنش های موضعی به کار می رود.
- افزایش حساسیت نوع I به ویژه واکنش های التهابى مرحله ديررس نقش محافظتي مهمي در چندین عفونت انگلی ایفا می کند. همچنین IgEبه مقدار زیادی در پاسخ به بسیاری از عفونتهای کرمی تولید میشود.

عملكرد الها:

- در از دیاد حساسیت نوع I نقش مهمی بازی می کند.
- برخى تظاهرات باليني واكنش نوع اعبار تنداز: آسم، تب يونجه، آلرژي نازوبرونشيال و شوك آنافيلاكسي.
- - ۴ فعال سازی B سل
 - ۵ فراخوانی ائوزینوفیل
- ۱۳ تحریک ترشح موکوس از ایی تلیال سل ها

افزایش حساسیت نوع II (وابسته به آنتی بادی)

این نوع واکنش بر ضدآنتی ژنهای هدف موجود بر سطح سلول ها يا اجزاي بافتي پديد مي آيد كه ممكن است مولکول ذاتی غشای سلول و با ماتریکس خارج سلولي أن بافت باشد يا يك ماده برون زاد جذب شده مثل دارو. این واکنش ۳ مکانیسم دارد:

۱) وابسته به مکمل که به دو روش امکانپذیر است. الف) ليز مستقيم (ثابت شدن كميلمان به کمپلکس Ag-Ig و لیز سلول) و یا ب) اوپسونیز اسیون (بهوسیله C3b) که سلولها نسبت به فاگوسیتوز حساس

می شوند. بیماری های مرتبط با این نوع مکانیسم متنوع هستند. واكنش هاى انتقال خون ، اريتروبالاستوز جنيني ، واکنشهای دارویی و پمفیگوس ولگاریس'.

۲) سیتوتوکسیسیته سلولی وابسته به آنتی بادی که به صورت کشتن از طریق انواعی از سلول هاست که دارای گیرنده قسمت Fc ایمونوگلوبولین IgG هستند (FcR) که هدفهای پوشیده شده با آنتی بادی را بدون فاگوسیتوز يا تثبيت مكمل، ليز مىكند اين سلولها شامل گرانولوسیتها و NKها هستند.

• گاهی به جای IgG، IgE هم کار مشابه را انجام میدهد.

این مواد میانجی بر دو نوع است:

اولیه: هیستامین ، آدنوزین ، هپارین و پروتئازهای خنثی. ثانویه: الف) پیتیدی: ۱) لکوتری ان ها یB (کموتاکسی) C۴ (کموتاکسی) (وازواکتیو). ۲) پروستاگلاندین PAF (π .D۲) \rightarrow آزادکردن هيستامين. ب) سيتوكينها ← TNF ← فعال شدن لکوسیتها و IL-۴ مهم ترین آنها هستند → نیاز برای

٣) اختلال کارکرد سلولی با میانجی گری آنتی بادی كه أنتى بادى ها بدون أزار سلولى باعث اختلال مى شوند. مثل میاستنی گراو" (آنتی بادی ها با گیرنده استیل کولین واکنش می دهند و باعث مهار انتقال پیام عصبی و در نتیجه سبب ناتوانی عضلانی میشود) و گریوز (که آنتی بادی خاصیت TSHرا تقلید می کند).

- 1 Pemphigus Vulgaris
- 2 (ADCC) Antibody Dependent Cell Mediated Cytotoxisity
- 3 Myasthenia gravis
- 4 Graves Disease

افزایش حساسیت نوع III (میانجی گری بهوسیله مجموعهای ایمنی)

این واکنش به واسطه رسوب کمپلکسهای آنتیژن-آنتیبادی رخمیدهد که به دنبال آن فعال شدن کمپلمان و تجمع لکوسیتهای چند هسته اتفاق میافتد. Ag میتواند درونزاد (DNA) یا برونزاد (باکتری) باشد. این کمپلکسها ممکن است در خون تشکیل شود یا رسوب دهد و یا آنتیژنهای خارج رگی کاشته شده در بدن باشد. این واکنشها را به دو دسته سیستمیك (عمومی) و متمرکز تقسیم می کنند که نوع سیستمیك کل بدن را فرا می گیرد؛ ولی در نوع متمرکز قسمتی از بدن مثل فرا می گیرد؛ ولی در نوع متمرکز قسمتی از بدن مثل مفاصل، پوست یا کلیه را در گیر می کند.

بيمارى عمومى ناشى از مجموعه ايمنى

این بیماری ها را می توان به سه مرحله تقسیم کرد:
۱) تشکیل کمپلکس ایمنی در خون ۲) رسوب کمپلکس در بافت ۳) واکنش التهابی در همان محل بیماری حاد سرم، نمونه مهمی از این نوع بیماری است.

دو عامل در تهنشینی و بیماریزایی کمپلکسهای ایمنی نقش دارد: ۱) اندازه کمپلکس که معمولاً اندازههای کوچک تا متوسط بیشتر باعث بیماری میشوند ۲) وضعیت سیستم فاگوسیت که اختلال و یا اضافه بار آن سرعت تهنشینی را افزایش میدهد. البته عواملی همچون بار الکتریکی، میل ترکیبی آنتیبادی و…نیز در بیماریزایی نقش دارد.

مجموعه ایمنی در هر محلی که رسوب کند، آسیبهای بافتی مشابه میدهد. فعال شدن کمپلمان نقش اصلی را در بیماری زایی این آسیبها بازی می کند و سبب آزادشدن مواد فعال ایمونولوژیك می شود؛ مثل آنافیلاتوکسینها (C3bو C3b) و مواد کموتاکسیك (C4b+ C3b و مالیت گلبول های سفید و التهاب حادیا مزمن (اکثرا) خواهد شد که معمولاً

واسکولیت، گلومرونفریت و آرتریت است. روشن است که فقط آنتی بادی های تثبیت کننده کمپلمان یعنی IgG و IgGمی توانند چنین ضایعاتی ایجاد کنند؛ ولی IgA مسیر آلترناتیو ٔ می تواند آسیب بافتی ایجاد کند.

مورفولوژي

این بیماری معمولاً به صورت واسکولیت حاد نکروز دهنده است و در جدار رگ «نکروز فیبروینوئید» ایجاد می شود. اگر انسان به طور مداوم با آنتی ژن تماس داشته باشد ممکن است بیماری به صورت لوپوس اریتماتوز (SLE) یا پلی آرتریت گرهی در بیاید (و یا سایر گلومرولونفریت ها و واسکولیت های مختلف).

كته

• واکنش آرتوس یك منطقه متمرکز نکروز بافتی است که در اثر واسکولیت حاد نوع IIIدر محل تزریق اشتباه دارو (معمولاً IM) رخمی دهد.

افزایش حساسیت نوع IV (با میانجی گری سلول)

این نوع افزایش حساسیت، یك واكنش طبیعی بدن به برخی پاتوژنها مثل باسیل سل است. با این حال این فرایند منجر به مرگ سلولها و آسیب بافتی می شود. كه البته در برابر آنتی ژنهای خودی هم می تواند رخدهد. البته در ماتیت پوستی و واكنش رد پیوند هم از همین دسته است. سلولهای مرتبط، معمولاً T اعصاس شده اختصاصی است و آنتی بادی در آن نقشی ندارد و بر دو نوع است:

- 1 Alternative pathway of Complement Activation
- 2 Systemic Lupus Erythromatosus
- 3 -Polyarteritis nodosa

اختلالات دستگاه ایمنی

(۱) افزایش حساسیت دیررس ۱: که نوع کلاسیک آن واکنش توبرکولین است و مشخصه آن افزایش حساسیت دیررس به واسطه سلولهای Th1 (CD4+) Th1 (CD4+) به و ماکروفاژهاست. در اثر بیماری ایدز (یاHIVL+) به علت سرکوب +CD4ها این واکنش از بین میرود. سیتوکینهای مرتبط با این واکنش عبارتند از: L12 (از ماکروفاژها ترشح و باعث ازدیاد Th1می شود)، IFN (فعال کننده ماکروفاژهاست و باعث افزایش فاگوسیتوز و افزایش ترشحات از جمله L12 و TGF می شود 2- L1. که باعث تکثیر سلولهای تمی شود TGF و لنفوتوکسین که اثرات مهمی بر سلولهای اندوتلیال می گذارد (مثل که اثرات مهمی بر سلولهای اندوتلیال می گذارد (مثل افزایش ترشح II-8).

التهاب گرانولوماتوز: شکل خاصی از واکنش افزایش حساسیت دیررس در حضور آنتی ژنهای پایدار و غیر قابل تخریب ایجاد می شود. ابتدا سلولهای آو سپس ماکروفاژ جایگزین می شوند که این ماکروفاژها به صورت بزرگ، صاف و ائوزینوفیلیك در می آیند و به آنها سلولهای اپی تلوئید گفته می شود. این سلولها می توانند به هم متصل شوند و به صورت سلولهای غول پیکر آدر بیایند که معمولاً در مرکز التهاب است (در اثر IFN). این التهاب معمولاً در اطراف با حلقهای آز لنفوسیتها احاطه می شوند.

نكته

افزایش حساسیت تأخیری روش حفاظتی اصلی
 بدن در برابر پاتوژنهای درون سلولی مثل
 مایکوباکتریومها، قارچها و برخی انگلها بوده و
 دروازنش پیوندو ایمنی تومور هم دخالت دارد.
 درماتیت تماسی نمونهای از DTH است که در اثر
 حساسیت بدن به پنتادسیل کاتکول (اورشیول)است.

- 1 -Delayed Type Hypersensitivity (DTH)
- 2 Giant Cells
- 3 Rim

Thy سیتوتوکسیسته با میانجی گری مستقیم CTL هستند و که سلولهای حساس شده از نوع +8Dهستند و سلولهای هدف دارای آنتی ژن را می کشد. این سیستم روش محافظتی بدن در برابر ویروسهاست و شاید در برابر تومور هم حساس باشد. روش کشتن به دو مکانیسم است: (a) پرفورین –گرانزیم. پرفورین پروتئینی ذخیره شده در CTL است که در غشای سلول سوراخ ایجاد می کند و سپس گرآنزیم وارد سلولها شده و روند آپوپتوز می کند. (b) جا Fas مولکولها شده و روند آپوپتوز را فعال می کند. و مشابه با TNF است] و این اتصال پیام هستند [خیلی مشابه با TNF است] و این اتصال پیام هستند [خیلی مشابه با TNF است] و این اتصال پیام آپویتوز را به سلول القا می کند.

وازنش پیوند

یک واکنش ایمونولوژیک است که هم آنتیبادی و هم ایمنی با واسطه سلول در آن نقش دارند و در پیوندهای آلوگرفت مشاهده می شود.

وازنش با واسطه سلولي T

از نوع کلاسیك است و ظرف ۱ تا ۲ هفته اثر خود را نمایان می کند که به دنبال سایتوکاین های ترشح شده از T+CD4 ایجاد می شود و روش آن هم DTH است. این وازنش را پاسخی به MHC غیر خودی نیز می نامند که از دو طریق رخمی دهد:

(۱) مستقیم: MHC روی سلولهای بافت پیوند بهوسیله APCها بروز مییابد و سلولهای Thمیزبان به دنبال شناسایی D-HLA دهنده تکثیر یافته، سیتوکین تولید می کنند. (واکنش DTH (DTH ها هم گروه MHC را شناخته و به کمك تحریكهای Th1 تمایز یافته و به بافت حمله می کند.

۲) غیر مستقیم: HLAدهنده بهوسیله APC(عمدتا توسط لنفوسیتهای +CD4) پردازش شده و ارائه می شود و عمدتا عمل DTH انجام می شود.

وازنش بامیانجی گری آنتی بادی

(۱) وازنش فوق حاد: وقتی اتفاق می افتد که آنتی بادی ضد Ag بافت پیوندی در فرد گیرنده موجود باشد. این حالت معمولاً در زنانی که چندین فرزند به دنیا آورده اند و آنتی بادی ضد HLA پدری دارند و یا بافتهایی با گروه خونی متفاوت از فرد گیرنده به فرد پیوند زده شود که این حالت باعث تثبیت کمپلمان و ترومبوز خواهد شد.

(۲) آنتی بادی های هومورال ضد HLA که با آنتی بادی های هومورال ضد مدف اصلی، تاییزی می سلول T پدیدار می شود. هدف اصلی، آندوتلیوم رگی است که سبب تخریب دیواره و ایجاد ترومبوز می گردد که نهایتاً منجر به نکروز انعقادی بافت ترومبوز می گردد و روش آن ADCC است (روش از دیاد حساسیت نوع II).

ریختشناسی (مورفولوژی)

1) وازنش فوق حاد: ظرف حداکثر چند ساعت رخمیدهد و با آرتریت – آرتریولیت حاد گسترده، نکروز ناسی کر از ایسکمی مشاهده می شود.

۲) وازنش حاد: ظرف یك یا دو هفته، در افرادی كه ایمنی سركوب نشده باشد و یا حتی سال ها بعد در افرادی كه ایمنی به طور معمول سركوب شده باشد رخمی دهد و معمولاً همراه با واسكولیت (رد پیوند هومورال) است و ارتشاح سلول های تك هسته ای (رد پیوند سلولی) مشاهده می شود.

۳) وازنس مزمن: معمولاً مدت زیادی بعد از پیوند (چندین ماه تا چندین سال) با تغییراتی نظیر فیبروز بینابینی، خرابی پارانشیم بافت و ارتشاح مداوم سلولی وجود دارد و یا حتی به صورت آرتریت تکثیری بروز کند.

روشهای افزایش بقای پیوند

جور کردن HIAهای پیوندی بهترین راه جلوگیری از رد پیوند فوق حاد است که این امر در خانواده ها بهتر انجام می شود. سرکوب ایمنی فرد دریافت کننده در همه موارد (بهجز پیوند دو قلوهای همسان) یک ضرورت عملی است. داروهایی مثل آزاتیوپرین، سیکلوسپورین و کورتیکواستروئیدها نمونههایی از داروهایی سرکوب ایمنی هستند. البته این کار امکان ابتلا به برخی پاتوژنها را (مثل EBV) افزایش می دهد. همچنین احتمال ابتلا به کارسینومای سلول سنگفرشی و سارکوم کارپوزی و کارسینوم اسکواموس ناشی از HPV افزایش می یابد.

1:5

در پیوندهای کبد و قلب به علت کوتاه بودن زمان و حیاتی بودن عضو فقط وضعیت گروه خونی ABO، فقدان آنتیبادی پیش ساخته، شکل بدن و سن را مورد بررسی قرار می دهند.
 پیوند مغز استخوان برای پیوند سلول های بنیادی خون ساز انجام می شود. این کار معمولاً در افرادی که دچار بدخیمی های خونی و برخی سرطان های غیر خونی هستند، انجام می شود.

تحملايمني:

مرکزی: حذف لنفوسیتهای B و T که به آنتی ژنهای خودی عرضه شده در تیموس و مغز استخوان پاسخ می دهند (آپوپتوز).

محیطی: آنرژی: غیرفعال شدن دائم سلولهای T در اثر نبودن کمک تحریکی مثل B مخصوص Bcellها .

اختلالات دستگاه ایمنی

برای این کار قبل از پیوند، فرد در برابر اشعه با دوز بالا قرار می گیردتا سلول های خونساز خودی از بین برود. این پیوند دو مشکل عمده دارد: الف) وازنش پیوند که به وسیله NK و CTL انجام می شود، زیرا این دو سلول نسبت به اشعه مقاوم هستند (زیرا تقسیم نمی شوند) ب) بیماری پیوند علیه میزبان ۱ هنگامی رخمی دهد که سلول های واجد کفایت ایمونولوژیکی به فرد با ایمنی ضعیف پیوند شود که معمولاً در پیوندهای مغز استخوان و یا بافتهایی مثل کبد که واجد مقدار زیادی سلولهای لنفاوی هستند، دیده می شود. در این صورت یا خته های Tبافت پیوندی، بافت میزبان را بیگانه تلقی کرده و به آنها تولرانس ۲ (تحمل) پیدا نمی کند. هر دو سلول +CD4 و +CD8 به هر دو روش DTH و سيتوتو كسيسيته مستقيم (+CTL)CD8 باعث بيماري GVHD خواهند شد. بافتهای درگیر شونده عبارتند از: سیستم ایمنی، پوست (بثورات جلدی؛ نوع حاد (GVHD، ۳(SS) در نوع مزمن GVHD)، کبد (نوع مزمن GVDH) و دستگاه گوارش (خونریزی و اسهال خونی، تنگ شدگی مری؛ نوع مزمن .(GVHD

بیماریهای خود ایمنی

وجود واکنش ایمنی علیه آنتیژنهای خودی را بیماریهای خود ایمن مینامند. البته همه اتوآنتیبادیها مضر نیستند. در بیماریهای خود ایمن تغییرات پاتولوژیك عمدتاً در درون بافت همبند و رگهای خونی اندامهای مختلف یافت می شود؛ به همین دلیل

غالبا آنها را به اختلالات «کلاژن -رگی» یا «بیماریهایی بافت همبند» متهم می کنند. علت اصلی این بیماریها از دست رفتن تحمل خودی است که در حالت عادی به آن تحمل ایمونولوژیك (عدم پاسخ به آنتی ژنی خاص) می گویند. به طور کلی تحمل ایمنی را به دو قسمت تقسیم می کنند. به جدول صفحه بعد دقت کنید.

از کار افتادگی یك یا چند مكانیسم تحمل خودی می تواند مهاریك حمله ایمنی علیه بافت را از بین ببرد. برخی از مكانیسمهای شناخته شده در «از دست رفتن تحمل» عبارتند از:

۱ - نارسایی روند مرگ سلولی ناشی از فعال شدن: نقص فرآیند Fas-Fasl می تواند امکان تداوم سلولهای تقص فرآیند Fas-Fasl می تواند امکان تداوم سلولهای تفعال علیه خودی را افزایش دهد. این نقص معمولاً بیماریهایی شبیه SLE به وجود می آورد. جهش در ژن تنظیم کننده AIRE می تواند موجب این نوع اختلال شود که به سندرم اتوآنتی بادی پُلیاندوکرین ٔ معروف است. همچنین جهش در ژن FAS نیز با ایجاد بیماری لنفوپرولیفراتیو خوایمنی (ALPS) علت مشابهی دارد.

Y – ازبین رفتن آنرژی Y سلول T: اگر سلول هایی که بالقوه علیه بدن هستند را مجبور به ایجاد مولکولهای کمک تحریکی کنیم، آنرژی از بین خواهد رفت. این مولکول معمولاً Y- است که می تواند باعث اسکلروز متعدد Y و آرتریت روماتوئید Y شود.

B حذف نیاز سلول B به سلول +CD4: اگر سلول و خود ایمن به وسیله سلول T کمک نشود، آنـرژی می یابد؛ ولی اگـر نیـاز سلول B از بیـن بـرود (به وسیله تعدیـل اپی تـوپ مربـوط بـه Tبـرای آنتـیژن خـودی کـه بتواند آن

- 5 Immunologic Tolerance
- 6 autoimmune polyendocrine
- 7 Anergy
- 8 Multiple Selerosis (MS)
- 9 Rheumatoid Arthritis (RA)
- 1 Graft Versus Host Disease(GVHD)
- 2 Tolerance
- 3 Systemic Sclerosis
- 4 Autoantibodies
 - آنتی بادی هایی که علیه آنتی ژن های خودی باشد.

۵۹

را در Tهای حذفنشده بشناسد) خود آن به تنهایی برای خود ایمنی کافی است. این مکانیسم در آنمی همولیتیك خود ایمنی ناشی از تجویز برخی داروها بروز می کند.

۴ – نارسایی سر کوب به واسطه سلول T: به وسیله نوعی سلول T CD4 که T CD4 ترشح می کند و باعث سر کوب تکثیر اختصاصی آنتی ژن سایر سلول های T شود که این اتفاق به دنبال ایجاد جهش در ژن TOXP7 بوده و سبب ایجاد بیماری به نام TOXP8 می شود.

۵- خروج آنتی ژنهای جدامانده نبرخی آنتی ژنها در طحال عرضه نمی شود زیرا به طور عادی هیچ گاه در معرض خون یا سلولهای T قرار نمی گیرد مثل قرنیه و بیضه. حال اگر به وسیله ضربه یا واز کتومی آنتی ژنها وارد خون شود آنگاه ایمنی علیه آنها وارد عمل می شود. عوامل ژنتیکی دخیل در خود ایمنی را به سه روش اثبات کرده اند: ۱ - جمع شدن چندین بیماری خود ایمن در یک خانواده، ۲ - وابسته چندین بیماری به AHA ها و سال بیماری های خود ایمن در روشهای ترانس و سال بیماری های خود ایمن در تریک .

عوامل میکروبی دخیل در خود ایمنی نیز به طرق مختلف اثرات سوء خود را به سیستم ایمنی القا می کنند از جمله:

۱ – با ایجاد نکروز و التهاب سبب افزایش مولکولهای تحریك کننده بر روی APCها و در نهایت سبب فعال شدن خودی سلولهای T می شود.

۲ – عوامل میکروبی ممکن است با داشتن و بروز آنتی ژنهای سطحی مشابه با بافتهای خودی ایجاد پاسخ ایمنی علیه خود بافت کنند همانند آنچه در روماتیسم قلبی رخمی دهد که استر پتوکوکوس با آنتی ژنهای مشابه قلبی سبب ایجاد ایمنی علیه قلب می کند.

لوپوس اریتماتوز سیستمیك (SLE)

یك بیماری خود ایمن چند دستگاهی با تظاهرات گوناگون است. معمولاً در پوست، كلیه، قلب، مفاصل و غشاهای سروزی بروز می كند و از نظر ایمونولوژیکی آنتیبادی ضدهستهای فراوانی در آن دخالت دارد. هماننداگثر بیماران خود ایمنی اكثریت آنها زن هستند. (در این بیماری نسبت زن به مرد ۱:۹۱ است) علت اصلی آن نیز نقص در حفظ تحمل خودی است. آنتی بادی های خودی در این بیماری به دو دسته تقسیم می شوند: ۱ – علیه اجزای سیتوپلاسم و هسته به طور غیر اختصاصی و ۲ – علیه سطح گلوبول های خونی و فسفولیییدهای مخصوص.

آنتیبادی های ضد هسته به ۴ دسته عمده تقسیم می شوند: ۱- ضد DNA، ۲- ضد هیستون، ۳- ضد پروتئینی های غیر هیستون و ۴- ضد آنتی ژن هستکی. اگر به طور کلی بخواهیم آنتیبادی های ضدهسته ای را تقسیم کنیم باید از روش ایمونوفلوئورسنت غیر مستقیم بهره بجوییم که طرحهایی به ما می دهد. بر این اساس بهره بجوییم که طرحهایی به ما می دهد. بر این اساس حلقه ای یا محیطی (شایع ترین حالت ناشی از DNA دو رشته ای)، منقوط (شایع ترین حالت ناشی از DNA رشته ای)، منقوط (شایع ترین الگو) و هستکی.

نكته

• ANAs و آنتی ژن اسمیت خاص SLE هستند.

آنتی بادی ضد سلولهای خونی هم معمولاً علیه فسفولیپیدهاست که گاهی با کاردیولیپین واکنش می دهد. به همین دلیل در آزمایش سیفیلیس واکنش متقاطع می دهد. نکته جالب این است که این آنتی بادی در

- 2 Multisystemic
- 3 Prototype

1 - Cryptic

اختلالات دستگاه ایمنی

خارج بدن (تستهای آزمایشگاهی) باعث جلوگیری از انعقاد می شود ولی در بدن حالت پیش انعقادی ایجاد می کند و باعث بروز ترومبوزهای سیاهرگی، سرخرگی، ترومبوسیتوپنی و...می شود (سندرم آنتی بادی فسفولیپید).

عوامل مختلف دخیل در SLE

- عوامل ژنتیکی:به HLA-DR2و 2HLA-DR3 مربوط می شود.
- عوامل غیر ژنتیکی: بارزترین آنها بروز سندرم شبیه SLEدر استفاده از برخی داروها مثل پروکائین آمید و هیدرالازین است. البته قرارگیری در معرض اشعه ماوراء بنفش ممکن است این امر را تشدید کند (به علت تخریب DNA و آزاد شدن 2–II).
- عوامل ایمونولوژیك: به وجود آمدن آنتی بادی هایی از یك گروه چند دودمانی ۱ انتخابی از سلول های Bفعال شده به واسطه 2TLRs به آنتی ژن های خودی است که مسئولیت آن بر عهده +CD4 هاست.

مكانيسم أسيب بافتي

نوع بیماری خودایمن اختصاصی	اَنتیژن هستهای هدف	الگوى ANA
	کروماتین، هیستون و DNA دو رشتهای	همگن-Diffuse
لوپوس ناشی از برخی داروها	فقط ANA دورشتهای	محيطى -Rim
	sm، ss-A اجزای غیرسازنده هسته مثل هیستون	خالخال -Speckeled
اسكلروز عمومى	علیه هستک	neucleolar–هستگی

^{1 -} Oligocolonal

^{2 -} Toll-like receptor

^{3 –} In Vivo

^{4 -} In Vitro

مورفولوژي

برطبق ردهبندی سازمان بهداشت جهانی به ۵ نوع تقسیم می شود:

الف) در مشاهده میکروسکوپی، طبیعی به نظر می رسد و کاملاً نادر است (I).

ب) گلومرولونفریت مزانژیال لوپوسی II که شامل علائم خفیف و تهنشینی در مزانژیوم است.

ج) گلومرولونفریت تکثیری - کانونی ۱ III فقط در قسمتی از گلومرول و در کمتر از نیمی از گلومرولها همراه با هماچوری و پروتئین اوری میکروسکوپی

د) گلومرونفریت تکثیری منتشر (IV) که وخیم ترین نوع لوپوس است. همه گلومرولها درگیر هستند، هماچوری و پروتئین یوری متوسط تا شدید دارند. فشار خون بالا و کلیه نارساست. نمای حلقههای سیمی و بررسی بیوپسی مربوط به این مرحله است.

ها گلومرونفریت غشایی (۷) ضخیم شدگی گسترده جدار مویرگها که پروتئین یوری بسیار شدید دارند.

و) گلومرولونفریت اسکلروزان پیشرفته.

شاخص ترین تغییرات مورفولوژی درنتیجه رسوب مجموعه ایمنی بافتهای مختلف به وجود می آیند. علائم یازده گانهای دارد که عبارتند از: ۱- راشهای پروانهای که در اثر تماس با اشعه VUبدتر می شود. تخریب میعانی اپی درم و محل اتصال درم به اپی درم رخمی دهد و حاوی ارتشاح سلولهای تک هستهای رخمی دهد و حاوی ارتشاح سلولهای برجسته با پوستههای کراتوتیک : ۲- راش دیسکوئید؛ لکههای برجسته با پوستههای کراتوتیک : ۳- حساسیت به نور : ۴- زخم دهانی بدون درد ؛

است. ۶-اختلال نورولوژیك که شامل تشنج و سایکوز فه است. ۷-اختلالات هماتولوژیك به علت آنتی بادی ضد فسفولیپید معمولاً به صورت آنمی همولیتیك همراه با رتیكولوسیتوز؛ ۸-اختلال ایمونولوژیك شامل آنتی بادی ضد فسفولیپید هم باشد). ۹- آنتی بادی ضد هستهای که با روش ایمونولوئوروسانس مشخص می شود. ۱۰-درگیری مفصلی و سروزیت که شامل از شکل افتادگی تنیست ولی شامل تورم و ارتشاح سلولهای تك هستهای است و همچنین التهاب پریکارد، اندوکارد [که به آن آندوکاردیت لیبمن -ساکس گویند] و پرده جنب ۱۱-درگیری کلیوی

1:5:

- در SLE طحال ممکن است بزرگ شود و شریان منشعب شونده آن بزرگ شده و ضایعات پوست پیازی ایجاد کند.
- آندوکاردیت لیبمن ساکس را آندوکاردیت زگیلی شکل غیر باکتریایی گویند که به شکل رسوبات زگیلی زگیلی نامنظم در سطوح لتهای دریچههای قلب است.

عامل اصلی مرگ در SLE: نارسایی کلیه، عفونتهای مکرر، بیماریهای قلبی – عروقی.

- 1 Focal
- 2 Hematuria
- 3 Proteinuria
- 4 Arteritis

- 6 Deformity
- 7 Libmas–Sacks Endocarditis

^{5 -} Psychosis

اختلالات دستگاه ایمنی

آرتریت روماتوئید (RA)

یک بیماری التهابی مزمن و عمومی است که سینوویت تکثیری غیر چرکی نامیده می شود که بعدا به تخریب غضروفها می پردازد میزان شیوع ۱٪و در زنان بیشتر است (۱:۳) زمان بروز دهه دوم تا چهارم عمر است.

سندرم شوگرن

یك بیماری مزمن است که علائم آن خشکی چشمها و دهان با واسطه ایمنی است و بر دو نوع است: ۱-فاقد بیماری همراه که سندرم «سیکا» نامیده می شود و ۲-فاقد بیماری همراه که سندرم «سیکا» نامیده می شود و ۲-همراه سایر بیماری های اتو ایمن مثل RAgSLE. اکثر آنها اتو آنتی بادی علیه آنتی ژنهای ریبونو کلئوپروتئینی (RNP) به نام B-SS) La و (RNP) (که مهمترین است) دارند. این اتو آنتی بادی ها در درصد کوچکی از بیماران مبتلا به BLE نیز دیده می شوند و بنابراین برای سندرم شوگرن تشخیصی نیستند. بیماری احتمالاً به علت از بین رفتن تحمل +4CD آغاز می شود. کاهش اثل و بزاق (سندرم سیکا) که مشخصه این بیماری است می شود.

نكته

 لنفوم غیر هوچکینی سلول Bدر این بیماران ۴۰ برابر افزایش می یابد که اکثرا از نوع لنفومهای ناحیه حاشیهای هستند.

اسكلروزمنتشر(SS)

بیماری احشایی است که سبب فیبروز بیش از حد بافتها شده و ناتوانی و مرگ را به دنبال دارد. شیوع آن در زنان ۳ برابر است و در دهه سوم تا پنجم عمر رخمی دهد. بر اساس علائم بالینی به ۲ گروه تقسیم می شوند: ۱-منتشر (Diffuse) ۲-محدود.

در نوع منتشر درگیری گسترده پوستی در هنگام شروع بیماری و پیشرفت سریع و درگیری زودرس احشایی مشخص می شود. در نوع محدود درگیری پوستی بیشتر محدود به انگشتان، ساعد و صورت است. بعضی بیماران با بیماری محدود دچار ترکیبی از کلسینوز، پدیده رینود، با بیماری محدود دچار ترکیبی از کلسینوز، پدیده رینود، می شوند که سندرم CREST (از حروف اول هر کدام از این اختلالات گرفته شده است) نامیده می شود. سلولهای +CD4 به علت نامعلوم در پوست تجمع سلولهای +CD4 به علت نامعلوم در پوست تجمع می یابند و سیتوکینهای محرك مونوسیت و فیبروبلاست توپوایزومراز) آنتی راح-Scl و آنتی بادی علیه سانترومر در این بیماری دیده می شوند که اولی اختصاصی تر است.

نكته

- سندرم کرست از ابتدای کلمات زیر که مجموعهای از علائم است گرفته شده است:
 - 1–Calcinosis . 2–Raynaud syn
 - 3-Esophagus Malfunction
 - 4-Sclerodoctyly 5-. Telangiectasia

علائم بالینی در پوست (در دست و نواحی دیستال پیشرونده به پروگزیمال) افزایش تراکم کلاژن در درم و نازکشده اپیدرم مجرای گوارش (معمولاً در مری بهصورت آتروفی پیشرونده و ایجاد ریفلاکس و نیز سوء جذب در روده)، دستگاه اسکلتی (به صورت سینوویت

- 1 Sjogrens Syndrome
- 2 Keratoconjunctivitis Sicca
- 3 Xerostoma

است و تخریب شایع نیست)، ریه (فشار خون ریوی و اسپاسم ریوی و فیبروز بینابینی)، کلیهها (درگیری رگها) و قلب (فیبروز لکهای میوکارد) مشاهده می شود.

یکی از مهمترین علائم، پدیده رینود است که مشخصه آن اسپاسم رگی برگشتپذیر در سرخرگهاست. هنگامی که فرد دستش در آب سرد قرار میگیرد، سیانوز ایجاد می شود. پیش بینی سیر این بیماری بسیار مشکل است.

ميوپاتيهاي التهابي

چند مورد تقریبا مشابه است که بسیار نادرند و همه آنها دارای سیر بالینی مشابه (ضعف ماهیچهای قرینه و تغییر رنگ ارغوانی)، مورفولوژی بافت شناختی یکسان (ارتشاح لنفوسیتها و تخریب ماهیچه) و واکنشهای ایمونولوژیك یك شکل (آنتی بادی ضد RNA-t سنتتاز به نام J0-1) هستند.

سایر بیماریهای خودایمن ناشایع

- بیماری مختلط بافت همبند (MCTD)ممکن است به صورت آرتریت و تورم دستها، پدیده رینود، میوزیت، اختلال حرکت مری و غیره بروز کند که به علت این ویژگیهای بالینی همپوشان فرض شده که بیماری مجزایی نیست ولی وجود سطوح بالای آنتی بادی ضد ریبونوکلئوپروتئینی در آن شناخته شده است. عدم درگیری کلیوی و پاسخ به درمان با کورتیکواستروئید از وجوه مثبت این بیماری است.
- ا پلی آرتریت ندوزا: مشخصه آن التهاب نکروزان جدار عروق خونی است که هر نوع رگی ممکن است گرفتار شود .

بيمارى IgG4

غالبا با افزایش سطح سرمی IgG4 مشخص می گردداین بیماری تا حدودی تمام دستگاههای بدن را تحت تأثیر قرار می دهداز جمله: غدد بزاقی، سیستم صفراوی، بافتهای دور چشمی، کلیهها، ریهها، مننژ، پروستات و ...

بیماریهای کمبود ایمنی

این بیماری ها به دو علت بروز می کنند. اولیه به علت نقص در سیستم ایمنی (علل ارثی) و ثانویه در اثر عوامل محیطی، عفونت، سوء تغذیه، پیری، سرکوب ایمنی، خود ایمنی یا شیمی درمانی این بیماری ها به صورت افزایش استعداد ابتلا به عفونت ها و اشکال خاصی از سرطان خود را نشان می دهند.

حالتهاى كمبوداوليه ايمني

بیماریهای نقص ایمنی اولیه شامل نقص در ایمنی اختصاصی (شامل انواع هومورال و سلولی) یا غیر اختصاصی (شامل پروتئینهای کمپلمان، فاگوسیتها، سلولهای NK) است. مورد اول براساس جزء اولیه درگیر (سلولهای Bیا T یا هردو) به گروههای کوچکتری تقسیم میشود ولی با توجه به تعامل وسیع بین لنفوسیتهای B و T، تمایز بین این گروهها به شکل کامل امکان پذیر نیست؛ به ویژه در مورد نقص سلولهای T که تقریبا همیشه منجر به اختلال درساخت انتی این می شود؛ بنابراین کمبودهای منفرد سلول B اختراق باینی از کمبودهای مخلوط سلولهای T و B غیر قابل افتراق هستند.

نقص در ایمنی سلولی: استعداد ابتلا به عفونتهای ویروسی و قارچی و باکتریهای درون سلولی.

^{1 -} Inflommatory myopathies

اختلالات دستگاه ایمنی

نقص در ایمنی هومورال و کمپلمان و فاگوسیتوز: استعداد ابتلا به عفونت باکتریهای خارج سلولی چركزا.

\mathbb{X} اگاماگلوبولینمی وابسته به \mathbb{X} (بیماری بروتون)

مشخصه آن ناتوانی سلولهای B-Pre در تمایز به سلولهای B است، در نتیجه، فقدان آنتیبادی (Ig) در خون رخمی دهد که این وقفه در تمایز ناشی از جهشهایی در یك آنزیم تیروزین کیناز (Btk) است. ژن این آنزیم روی کروموزوم X قرار دارد. مشخصات شکل کلاسیك این بیماری به شرح زیر است: ۱) عدم وجود سلولهای Bدر خون؛ ۲) ابتدایی بودن گرههای لنفی، پلاكهای پیر ۳، آپاندیس و…؛ ۳) فقدان کامل پلاسما سل در بدن و ۴) واکنش با میانجی گری سلول Tکاملاً طبیعی است.

نكته

• معمولاً کودك تا عماهگی از ایمونوگلوبین تهی می شود و پس از آن مستعد به ابتلا به هموفیلوس آنفلوانزا، استرپتوكوك پنومونی و استافیلوكوك اورئوس است. به دلیل نامعلوم بیماریهای خود ایمن مثل SLE نیز در ۲۰٪این افراد رخمی دهد.

کمبودمتغیر مشترك ایمنی (CVID)

این بیماری با کاهش Ig، اختلال در پاسخ آنتی بادی و افزایش عفونت مطرح می شود. ظهور آن دیر تر از بیماری قبلی است. با اینکه مقدار زیادی سلول الادر خون وجود دارد؛ ولی پلاسما سل بسیار ناچیز است که نشان می دهد اختلالی در مسیر تکامل سلول اله پلاسما سل

- 1 Brutons Disease
- 2 Brutons tyrosine kinase
- 3 Peyers patches
- 4 Common Variable Immunodeficiency

است. تظاهرات بالینی ناشی از کمبود آنتی بادی است و بنابراین شبیه بیماری بروتون است. معمولاً این افراد در معرض اختلالات خود ایمن و تومورهای لنفوئید هستند.

كمبودمنفردايمونوگلوبولين A

شایعترین بیماری اولیه کمبود ایمنی است. معمولاً بدون علامت است اما دفاع تضعیف شده مخاطی برخی افراد را مستعد ابتلا به اسهال و عفونتهای مکرر سینوسی ریوی می سازد. میزان IgM و IgGطبیعی است.

نكته

 در اینگونه افراد در صورت تزریق خون مشکلات خاصی ایجاد می شود؛ چون این افراد دارای IgG ضحه IgA هستند و وقتی در معرض محصولات پلاسمایی حاوی IgA قرار می گیرند دچار واکنش های آنافیلاکتیك می شوند.

سندرم فزونی IgM^۵

بیماران مبتلا به این نقص ممکن است مقادیر طبیعی IgM بر ضدآنتی ژنها تولید می کنند، ولی توانایی لازم برای تولید سایر IgA و IgA و IgA و IgA را ندارند که اعتمالاً نقص در ناتوانی سلولهای T در القای جابهجایی ایزوتوپ ایزوتیپ به سلولهای Blm واست برای جابهجایی ایزوتوپ ایمونوگلوبولین ژن $\operatorname{CD40L}$ که روی کروموزوم X قرار دارد به همراه $\operatorname{CD40}$ روی سلولهای BK و است. در صورت نقص هر کدام از آنها بیماری به صورت عفونت مکرر با پاتوژنهای چرگزا ایجاد می شود، علاوه بر این بیماران مستعد پنومونی ناشی از ارگانیسمهای داخل سلولی مانند نوموسیتیس ژیروسی هستند که به علت نقص در ایمنی وابسته به سلول است.

- 5 Hyper IgM Syndrome
- 6 Isotope switching

سندرم دی ژرژا

سندرم دی ژرژیا هیپوپلازی تیموس، یك نقص مادرزادی در تكامل تیموس است كه ناشی از ناهنجاری مادرزادی كیسههای حلقی سوم و چهارم است. در نتیجه سلولهای T تكامل نمی یابند. همچنین همراه تیموس غدد پاراتیروئید هم تشكیل نشده و فرد عموما دچار هیپوكلسمی است. پیوند تیموس در درمان این بیماری موثر بوده است. فقدان ایمنی سلولی در دفاع ضعیف در مقابل قارچها و عفونتهای ویروسی خاص منعکس می شود. جهش حذف در ناحیه كروموزومی 22q11 در اكثر موارد این سندرم مشاهده می شود.

کمبود شدید مرکب ایمنی ۲ (SCID)

مجموعه ای از سندرمهاست که از نظر ژنتیکی متمایز بوده؛ ولی اشتراك آنها نقص هر دو ایمنی هومورال و سلولی است. اکثرا وابسته به که هستند و به علت جهش ژن کد کننده مشترك که با گیرنده سیتوکینی اینترلوکینهای ۲، ۲، ۷، ۹ و ۱۵ مشترك است که مهم ترین آنها کا است، ایجاد می شود که مسئول بقا و تکثیر پیش سازهای سلولهای Bو T در مغز استخوان است که علت آن موارد SCID به صورت اتوزوم مغلوب است که علت آن جهش ژن آدنوزین دآمیناز است (ADA) که باعث تجمع متابولیت آدنوزین می شود و سنتز ADA) که باعث تجمع متابولیت آدنوزین می شود و سنتز ADA) را مهار می کند. و بافتهای لنفاوی آتروفی می شوند و مراکز زایای B و در این بیماری تیموس دچار هیپوپ الازی شده غدد و بافتهای لنفاوی آتروفی می شوند و مراکز زایای B و می شود.

كمبود ايمنى همراه با ترومبوسيتوپنى

واكزما (سندرم ويسكوت - ألدريش")

یك بیماری وابسته به x مغلوب که نهایتا به عفونتهای زودرس و مرگ میانجامد. در این بیماری تیموس در ابتدا طبیعی است؛ ولی کاهش لنفوسیتهای T به صورت پیشرونده مشاهده می شود. بیمار، قادر به تولید Ig ضد آنتی ژنهای قندی نیست و همچنین مستعد ابتلا به لنفومهای بدخیم است. پروتئین ژن مسئول را پروتئین سندرم ویسکوت آلدریش گویند که با انتقال پیام به داخل سلول و اسکلت سلولی ارتباط دارد. تنها راه درمان پیوند مغز استخوان است.

كمبود ژنتيكي اجزاي كميلمان

در اینجا فقط به ذکر چند مثال می پردازیم: نقص C3 در اختلال پاسخ افراد به عفونت پاتوژنیک نقش دارد. اختلال در اجزایی شامل C1و C1و C4باعث نقص پاکسازی مجموعههای ایمنی می شود و امکان ابتلا به افزایش حساسیتهای نوع III را افزایش می دهد. فقدان مهارگر C1 استراز باعث خیزرگی ارثی و فقدان سایر اجزا باعث بروز عفونتهای نایسریایی می شود.

نقص در آنزیم اکسیداز فاگوسیتی سبب ایجاد بیماری گرانولوماتوز مزمن می شود و اختلال در گیرندههای اینتگرین و سلکتین سبب اشکال در اتصال لکوسیتها می شود. جهش در TLR3 سبب ابتلا به آنسفالیتهای هرپس سیمپلکس مکرر می شود. جهش در MyD88 می باکتریایی را بالا می برد. جهش در ژنهای مربوط به پاسخ TH17 فرد را مستعد عفونتهای قارچی – پوستی و کاندیدیازیس جلدی مخاطی مزمن می کند و نیز جهش مربوط به پاسخ TH1 فرد را مستعد عفونتهای مایکوباکتریایی می کند.

 $_{
m 3}$ – Wiskott – Aldrich Syndrome

^{1 -} Digeorges Syndrome

^{2 –} Severe Combined Immunodeficiency

اختلالات دستگاه ایمنی

كمبود ثانويه ايمني

این نقص معمولاً در افراد دچار سوء تغذیه، سرطان، سار کوئیدوز یا در بیمارانی که برای درمان بدخیمی تحت شیمی درمانی یا پر تودرمانی قرار می گیرند و یا برای جلوگیری از رد پیوند دارویی به نام «سیکلوسپورین» مصرف می کنند، دیده می شود ولی مهم ترین و شایع ترین نوع آن نقص اکتسابی ایمنی و ر ترویروسی به نام AIDS است که به وسیله ویروس HIV ایجاد می شود.

سندرم كمبود اكتسابي ايمني (AIDS)

مشخصه آن سرکوب شدید ایمنی توام با عفونتهای فرصت طلب و نئوپلاسمهای ثانویه و تظاهرات نورولوژیك است. این بیماری ابتدا از آمریکا شروع شد، ولی در حال حاضر در کشورهای جنوب شرقی آسیا و آفریقا بیداد می کند. ۵ گروه از افراد معمولاً بیشتر از دیگران در معرض ابتلا به این بیماری هستند ۱ – مردان همجنس باز مهم ترین گروه است؛ ۲ – معتادین به مواد مخدر تزریقی (که معمولاً این دو گروه اخیر همپوشانی دارند)؛ ۳ – مبتلایان به هموفیلی که پیش از سال ۱۹۸۵ خون دریافت کردهاند؛ ۴ – دریافت کنندگان خون و ۵ – افرادی که تماس های جنسی پرخطر داشتهاند.

طریقه انتقال عمدتا به سه روش است: ۱- آمیزشی (شایع ترین نوع)، ۲- انتقال غیر خوراکی و ۳- انتقال مادر به نوزاد (عامل اصلی ایدز در اطفال).

پاتولوژی: این بیماری با ویروس HIV ایجاد می شود که دو نوع دارد: HIV-1که در آمریکا، اروپا و آفریقای مرکزی شایع است و شایع است و شایع ترین نوع است و HIV-2 که در آفریقای غربی شیوع دارد [در مورد شکل ویروس و ژنهای آن به کتب ویروس شناسی مراجعه کنید.] این ویروس دو هدف عمده دارد: دستگاه ایمنی و دستگاه عصبی مرکزی.

بالایی برای HIVدارد، ولی این اتصال برای عفونت کافی نیست. gp120 پوشش HIVبه مولکول های سطحی سلول مثل CCR5 و CCR5 که گیرنده کموکین هاست،

پاتوژنـز: ناشـی از عفونت و فقدان شـدید سـلولهای T

+CD4ست. ماکروفاژها و سلولهای دندرتیك نیز مورد

هدف ویروس HIVقرار می گیرند. مولکول CD4 میل

متصل می شود. سپس gp41 باعث تغییر شکل ویروس و باعث آلودگی سلول می شود.

نكته

• ۱٪ از سفید پوستان درگیرنده CCR۵دچار جهش اند، به همین دلیل نسبتا به AIDSمقاوم هستند.

- 3 Reverse Transcription
- 4 Complementary DNA
- 5 Syncytia

- 1 Acquired Immune deficiency syndrome
- 2 Human Immunodefieiency Virus

ماکروفاژهای آلوده شده با HIV اکثرا در بافتها یافت می شوند حتی در ماکروفاژهایی که حداکثر تمایز خود را یافتهاند و تقسیم نمی شوند هم ایجاد عفونت کرده و تکثیر می شوند ولی به اثرات سیتوپاتیك HIV کاملاً مقاوماند و احتمالاً دروازهای برای ورود عفونت HIV هستند. سلولهای دندریتیك مخاطی و فولیکولی هم در شروع و تداوم عفونت نقش دارند زیرا آنها سلولها را از محیط می گیرند (مثل مخاط دستگاه تناسلی). سلولهای دندریتیکی فولیکولار مخازن HIV در مرکز زیای فولیکول لنفاوی است.

سلولهای B مستقیما نقشی ندارند؛ ولی بیماران مبتلا اختلالات شدیدی را در عملکرد سلولهای Bنشان میدهند.

- پاتوژنز دستگاه عصبی مرکزی: هدف ویروس در این دستگاه نوروگلیاست که مهمترین آنها میکروگلیای مغز هستند که جز ماکروفاژها طبقه بندی می شوند. آسیب نوروژنیك حاصل از ویروس عمدتا نتیجه محصولات ویروسی و عوامل محلول مثل سیتوکین هاست.
- ایریخچه طبیعی ایدز به سه قسمت تقسیم می شود؛ مرحله حاد به نام سندرم رتروویروسی حاد به معنای پاسخ اولیه فرد دارای صلاحیت ایمنی است و علائمی شبیه به آنفلوآنزا دارد؛ مرحله مزمن میانی که مرحله محدودیتسازی نسبی ویروس است که با دوره نهفتگی بالینی مرتبط است. دستگاه ایمنی دست ولی نخورده میماند و فرد معمولاً بدون علامت است ولی گاهی عفونتهای فرصت طلب مثل برفك كاندیدیایی رخمی دهد؛ مرحله نهایی بحرانی که شامل فروپاشی وخیم دفاع میزبان، ویرمی و بیماری بالینی است. شمار وخیم دفاع میزبان، ویرمی و بیماری بالینی است. شمار سلولهای +CD4 به کمتر از ۵۰۰ در هر میکرولیتر خون کاهش می یابد و اگر به زیر ۲۰۰ برسد، با سرکوب شدید امنی همراه است.

تعداد +CD4 → بیش از ۵۰۰ → بدون علامت در هر میکرولیتر → ۵۰۰ → ظهور علایم اولیه خون ← کمتر از ۲۰۰ → سرکوب شدید ایمنی

عفونتهای فرصت طلب مسئول ۸۰٪مرگ و میرهای مبتلایان است که مهمترین آنها عبارتند از: پنومونی قارچی ناشی از نوموسیستیس ژیروسی، کاندیدیازیس منتشر مخاطی (مروی)، عفونت سیتومگالوویروس، هرپس و عفونت منتشر مایکوباکتریومهای آتیپیك مایکوباکتریومهای آتیپیك (مثل آویوم). اسهالهای متعدد نیز با کریپتوسپوریدیوم و ایزوسپورابلی ایجاد می شوند ولی عفونت های سالمونلا و شیگلانیز شایع هستند. بیمار مستعد عفونت با استر پتوکوك نومونیا و هموفیلوس آنفلوانزا نیز است. شایع ترین عفونت نامی سالمونلا و CNS توسط توکسویلاسما ایجاد می شود.

میزان بروز برخی تومورها مثل سارکوم کاپوزی (که عامل آن ویروس هرپس انسانی نوع ۸ میباشند) لنفومای غیر هوچکینی (درصورت درگیری مغزی از شاخصههای ایدز میباشد) و لنفوم افیوژن و نیز سرطان گردن رحم در زنان مبتلا به ایدز بالاتر است.

کمپلکس دمانس ایدز معرف برخی اختلالات عصبی مثل نوروپاتی های محیطی، آنسفالوپاتی و مننژیت آسپتیك می باشد.

نكته

در بیوپسی گرههای لنفاوی افراد مبتلا به ایدز
 در مراحل اولیه عفونت هیپرپلازی فولیکولار
 مشهود است.

اختلالات دستگاه ایمنی

شیمیایی آمیلوئیدوز خانوادگی A2m مولکولی در ژن

MHCI که در دیالیز پالایش نمی شود و در خون می ماند رسوب در مفاصل و تاندون Aمشتق ازیك پروتئین غشایی

APP ایجاد آلزایمر "یا موضعی باشند) الگوی بیماری را

به دو دسته اولیه و ثانویه تقسیم می کنیم که البته انواع

همراه آمیلوئیدوز) که عموما از نوع AL است که بهترین

مثال میلوم چندگانه ٔ است که میزان زیادی آنتی بادی

منفرد خاص می سازد، علاوه بر آن زنجیره های سبك

و در ایمونوگلوبینها که پروتیئن بنسجونز^۵ نامیده

می شوند، ساخته و ترشح می شود (به علت کوچك

بودن فیلتره شده و در ادرار دیده می شود که به ادرار

بنس جونز معروف است)؛ ولي اكثر اين بيماران مبتلا به

٢) أميلوئيدوز منتشر واكنشي (نوع ٢) كه تهنشين

آمیلوئیـد از نـوع AA اسـت و در ادامـه وضعیـت التهابـی در

بیماری های مزمن عفونی و غیر عفونی رخمی دهد مثل

RA (اَرتریت روماتوئید) و سل. البته این بیماری در سیر

تومورهای غیر ایمنی مثل کارسینوم سلول کلیوی و لنفوم

۳) اَميلوئيدوز ارثى - خانوادگى كه معمولاً نادر

هستند و بارزترین آنها از نوع اتوزومی مغلوب است که

تب مدیترانهای خانوادگی نام دارد. علت آن ناشناخته

است و از رسوب فیبریلهای آمیلوئیدی AA ساخته

می شوند. محصول ژن آمیلوئید در این بیماری پیرین نام

دارد كه احتمالاً مسئول تنظيم التهاب حاد است و عمل

نوتروفیل ها را سرکوب می کند. نوع دیگر از آن که اتوزوم

غالب است، از نوع آمیلوئیدوز ATTRاست که بیشتر

نئويلاسمهاي سلول B نيستند.

هوچکین هم دیده می شود.

1) أميلوئيدوز اوليه (ديسكرازيهاي ايمونوسيتي

دیگری نیز دارد که در ذیل شرح میدهیم:

آميلو ئيدوزا

آمیلوئید یك نام عمومی برای مواد پروتئینی است که به صورت غیر طبیعی پیچخورده و در فضای هماتوکسیلین-ائوزین به یك صورت یك ماده خارج قدیمی که این ماده از نشاسته است گرفته شده ولی

ماهیت فیزیکی این مواد به صورت آرایش صفحات چین دار می باشد که مسئول رنگ و خاصیت نوری آن است. ۹۵ درصد ماده آمیلوئید از پروتئین های فیبریلی است و ۵٪ باقی مانده شامل جز ۲۲ و سایر گلیکوپروتئین هاست. از نظر بیوشیمیایی عموما سه نوع شایع دارند: AA، AL،

می آید و معمولاً PASمثبت است (به علت وجود قند در گليكوپروتئينها).

طبقه بندى أميلوئيدوز

به علت اینکه هر یك از انواعی آمیلوئیدوز مثل AL یا AA می توانند علائم بالینی داشته باشند (ممکن است سیستمیك و پروتئین ALمتشكل از زنجیرههای سبك Igبا قطعات انتهایی NH2زنجیرههای سبك AA از پروتئیـن پیش سـاز SAAدر کبد زمینـه التهاب مزمن و تب مدیترانهای خانوادگی ATTRجهش دریك اسید آمینه پروتئین ترانس تیرتین آمیلوئید پیری و نوروپاتی ماهیت

بینابینی بافتها رسوب میکند. در رنگ آمیزی سلولی شفاف، ہے شکل وائوزینوفیل ہے نظر می رسد و بــه آرامــی پیشــروی کــرده و ســبب آتروفــی فشــاری سلول ها می شود [دقت شود نام آمیلوئید ازیك تصور اکنون می دانیم که ماده پروتئینی است].

Aکه در نمودار بالای صفحه همه آنها را به تفصیل بحث کردهایم. آمیلوئیدوز با رنگ آمیزی کنگورد به رنگ قرمز در

- 3 Alzheimers disease
- 4 Multiple myeloma
- 5 Bence Jones

۲. یک گلیکوپروتئینی غیر تارچهای پنج وجهی است.

^{1 -} Amybidosis

سیستم خودمختار واعصاب محیطی را تحت تأثیر قرار می دهد.

۴) آمیلوئیدوز موضعی که محدود به یك عضویا بافت منفرداست مثل حنجره، پوست، مثانه، زبان و اطراف چشم. معمولاً همراه آن ارتشاح سلولهای تك هستهای دیده می شود. آمیلوئید آن از نوع ALو مشتق از ایمونوسیتهاست.

(۵) آمیلوئیدوز پیری که با افزایش سن رخمی دهد و به علت درگیری اختلال قلب به صورت کاردیومیوپاتی و آریتمی ظاهر می شود. در این بیماری متشکل از مولکول های طبیعی ترانس تیرتین است.

۶) آمیلوئیدوز اندوکرین که معمولاً به صورت موضعی است و در نتیجه تومورهای اندوکرینی مثل کارسینوم مدولاری تیروئید و تومورهای پانکراس تمایز نیافته رخمی دهد (مثل کسانی که دیابت شیرین نوع ۲ دارند)

اَمیلوئیدوز مغزی - پیری که در بیماری آلزایمر
 دیده می شود و پروتئین A در دیواره عروق خونی مغز
 رسوب می کند.

مورفولوژي

از نظر بافت شناختی ته نشینی همیشه در لابه لای سلولهای مختلف شروع می شود که اغلب در مجاورت با غشای پایه است و با گذشت زمان این ته نشینها سلولهای به دام افتاده را نابود می سازند. تشخیص بافت معمولاً با رنگ کنگو-رد است.

آمیلوئیدوز کلیه رایج ترین و وخیم ترین درگیری این بیماری است که عمدتا در گلومرول ها یافت می شود اما در بافت های بینابینی دور لوله ای و در جدار رگهای خونی نیز وجود دارد. آمیلوئید ابتدا باعث ضخیم شدگی منتشر یا گرهی غشای پایه می شود و سپس آنها را از بین میبرد. آمیلوئیدوز طحال ممکن است باعث بزرگی آن شود. ته نشین ها ممکن است محدود به فولیکول های طحالی

بوده و دانههای شبیه نشاسته در نمای ظاهری ایجاد کند. با پیشرفت بیماری تمام فولیکول درگیر می شود.

آمیلوئیدوز کبد نیز باعث بزرگی وسیع می شود. ته نشین ها نخست در فضای دیس ظاهر شده و به تدریج بزرگ و به پارانشیم های اطراف نشت می کند ولی با این حال عملکرد طبیعی کبد دست نخورده باقی می ماند.

آمیلوئیدوز قلب در آمیلوئیدوز پیری مشاهده می شود و مشخص ترین یافته های ظاهری عبار تند از: برآمدگی های زیر آندوکاردی خاکستری – صورتی شبنم مانند که در نهایت باعث آتروفی میوکارد می شود.

البته آمیلوئیدوز علائم دیگری نیز دارد، مثل ماکروگلوسی (ته نشین شدن در زبان) و سندرم تونل کارپال (که ناشی از آمیلوئید میکروگلوبین (2m) در رباطهای کانال کارپال مچ دست است) [A2m و A دو مورد مجزا هستند و نباید با هم اشتباه شوند].

نكته

- در آمیلوئیدوز کلیوی نارسایی کلیوی و سندرم نفروتیك علت اصلی مرگ و میر ولی در آمیلوئیدوز قلبی مهم ترین علت مرگ بروز آریتمیهای عجیب و غریب است.
- دورنمای مبتلایان به آمیلوئیدوز عمومی بداست که اگر همراه یك بیماری دیگر هم باشد معمولاً بدتر هم می شود.

1 - Disse

اختلالات دستگاه ایمنی

پرسشهای فصل ۵

۱- در آنالیز لکوسیتهای بچه ۶ ساله با تاریخچه عفونتهای مکرر (اوتیت گوش میانی و ذاتالریه) کمبود میلوپراکسیداز مشخص شده است. کدام یک محتمل ترین علت افزایش حساسیت کودک به عفونت محسوب می شود؟

- الف) Defective neutrophil degranulation
- ب) Defective production of prostaglandin
- ج) Failure to produce hydroxy halide radicals (HOCL)
- د) Failure to produce hydrogen peroxide (H2O2)

۲- کدام یک از بیماریهای زیر با هر دو نوع افزایش حساسیت نوع دوم و سوم می تواند ایجاد شود؟ الف) کم خونی همولیتیک ب) سندرم گودپاسچر ج)میاستنی گر آویس د) یمفیگوس ولگاریس

۳- مرد ۴۰ سالهای با خشکی دهان برای مدت ۳ سال و راشهای پوستی قرمز روی صورت و گردن مراجعه کرده است. تست ANA با نمای منقوط (Speckled) مثبت و آنتی بادی Ribonucleoprotein-U۱ نیز مثبت است. کدام یک از بیماری های زیر بیشتر مطرح است؟

- الف) Dermatomyositis
- ب) Sjogren>s Syndrome
- ج) Limited Scleroderma
- د) Mixed connective tissue disease

۴-تمامی موارد ذیل از مشخصات بیماری روماتیسم مفصلی (Rheumatoid Arthritis) هستند، بجز:،

الف) مفاصل کوچک اندامها به صورت قرینه گرفتار میشود.

ب) سینوویت مزمن منجر به فیبروز در مفصل می گردد. ج)ندولهای روماتوئیدی غالباً در ریههابه وجودمی آیند. د) دیدن پانوس (Panus) در مفصل به نفع تشخیص بیماری است.

۵-پسربچه۵سالهای باعفونت مکرر، آگزماو ترومبوسیتوپنی مراجعه کرده است. ریسک ابتلا به کدام یک از بیماری های زیر در این بیمار بیشتر است؟ الف) روماتیسم مفصلی

الف)روماتیسم مفصل ب)لنفوم بدخیم ج)گلومرولونفریت د)هیپوکلسمی

مثبت شدن کاذب تست سرولوژی سیفلیس در بیمار
 مبتلا به لوپوس نشانهی وجود کدام یک از آنتیبادیهای
 ذیل است؟

- الف) Anticentromere Ab
- ب) Anti SS-A
- ج) Antiphospholipid Ab
- د) Anti-sm Ab

۷- در کدام یک از بیماریهای زیر، یافته اصلی آسیب عروق خونی کوچک به صورت فیبروز لایه intima و آسیب آندوتلیوم است؟

الف)اسکلروز سیستمیک ب)سندرم رایتر ج)سندرم شوگرن د) آرتریت روماتوئید

۸-در حین کالبد شکافی طفلی که از عفونت منتشر CMV از بین رفته است. تیموس شدیدا کوچک بوده و غدد لنفاوی نیز به سختی قابل رؤیت می باشند. در بررسی میکروسکوپی، بافت لنفاوی جدار دستگاه گوارش، آپاندیس و لوزهها شدیداً هیپوپلاستیک است. این یافته ها با کدام یک از

بیماریهای زیر انطباق بیشتری دارد؟

- الف) Isolated IgA Deficiency
- ب) Degeorg's Syndrome
- ج) X-linked Agammaglobulinemia
- د) Severe Combined immunodeficiency

ج) سیستم عصبی مرکزی د) تیموس

۱۰ اجسام راسل که در داخل برخی از پلاسماسلها مشاهده می گردد، حاصل تجمع ایمنوگلوبولین در کدام یک از ساختمانهای سلولی ذیل است؟

الف) شبكه أندوپلاسمي خشن

ب)دستگاه گلژی

ج)میتوکندری

د)ليزوزوم

۱۱- كدام يك از بيمارىهاى ذيل حاصل عدم توانايى B لنفوسيت B نابالغ (Pre-B cell) در تمايز به لنفوسيت بالغ (Mature B-Cell) است؟

- الف) Bruton Disease
- ب) Isolated IgA Deficiency
- ج) Digeorge Syndrmoe
- د) Severe Combined immune deficiency

1۴- شیرخورای با سابقه عفونتهای مکرر ویروسی، باکتریایی، قارچی و انگلی مراجعه کرده است. در بررسیهای به عمل آمده جهش آدنوزین دآمیناز دارد. کدامیک از یافتههای زیر در این بیمار محتمل تر است؟ الف) لوزهها و آپاندیس آتروفیک و فاقد مراکز زایگر ب) افزایش IgM سرمی همراه با کاهش IgG و IgG مح) ترومبوسیتوینی و اگزما

د)لنفادنوپاتي منتشر

۱۳-کدام یک از موارد زیر از خصوصیات آمیلوئیدوز اولیه با واسطه دیسکرازی سلولهای ایمنی است؟

الف) معمولاً لوكاليزه است.

ب) همراه با بیماری های التهابی مزمن است.

ج) پروتئین پیش ساز آن بتادومیکروگلوبولین است. د) نوع فیبریل پروتئینی آن زنجیره سبک آمیلویید است.

۱۴- کدامیک از سلولهای زیر نقش مهمی در انتقال ویروس ایدزبه اعصاب مرکزی ایفامی کند؟

- الف) Natural killer cell
- ب) CD8-lymphocyte
- Pre-B-cell ج
- د) Monocyte

۱۵- تولید آنتیبادی از نوع IgM و IgG و اتصال آنها سلولهای هدف و در نهایت فاگوسیتوز سلولهای پوشیده شده با آنتی بادی از مشخصات کدام نوع افزایش حساسیت می باشد؟

الف) ۱ ب)۲ ج)۳ ج

۱۶- کدام یک از اتو آنتیبادیهای زیر برای تشخیص بیماری SLEکمک کننده تراست؟

Anti HLA-27 (2) SCL-70 (الف) Anti HLA-27 (2) Jo-1 (ج

۱۷- در بررسی ضایعه بافتی، تجمعی از هیستوسیتهای اپیتلوئید که همراه با سلولهای غولاًسای چند هستهای بودهانددیده شده است.محتمل ترین علت این ضایعه کدام گزینه می تواندباشد؟

الف) Hypersensitivity reaction

ب Viral infection

Tuberculosis (7

د) Burn

اختلالات دستگاه ایمنی

کدام نوع افزایش حساسیت است؟ الف) افزایش حساسیت با واسطه سلول های T ب) افزایش حساسیت وابسته به آنتی بادی ج) آماس گرانولوماتوز د) بیماری کمیلکس ایمنی

۲۴-بیماری میاستنی گراویس نمونهای از کدام نوع واکنش افزاش حساسیت (Hypersensitivity Reaction)

الف) تایپ II باتایپ IV ج) تایپ IV ج) تایپ IV د) تایپ IV د) تایپ IV د) تایپ IV د)

۲۵- بیوپسی لب برای بررسی غده بزاقی کوچک، جهت تشخیص کدامیک از بیماریهای زیر کمک کننده است؟ الف) سندرم شوگرن ب) سندرم دی جرج ج) لویوس اریتماتوز منتشر د) سارکوئیدوز

۲۶-در بررسی بافت شناسی نمونه مفصل بیمار ۵۷ ساله که ۱۰ سال است دیالیز می شود، رسوب صورتی رنگ یکنواخت مشهود است که با رنگ آمیزی کنگو رد زیر نور پلاریزه در خشش سبزنشان می دهد. کدام گزینه بابیشترین پلاریزه در خشش سبزنشان می دهد. کدام گزینه بابیشترین احتمال ماهیت شیمیایی این ماده را مشخص می کند؟ احتمال ماهیت شیمیایی این ماده را مشخص می کند؟ (الف احتمال ماهیت شیمیایی این ماده را مشخص می کند؟ (الف Serum Amyloid A

۲۷- در نمونه میکروسکوپیک ضایعه مفصلی یک بیمار کلیوی که مدتها تحت دیالیز بوده است. رسوبات صور تی رنگ هوموژن دیده می شود. محتمل ترین نوع این رسوبات چیست و چه رنگ آمیزی اختصاصی برای تایید تشخیص کمک کننده است؟

الف) β ۲ میکروگلوبولین آمیلوئید – کنگورد ب) β ۲ میکروگلوبولین آمیلوئید – آلسین بلو β ترانس تی ریتین – کنگورد β

۱۸- در ولگاریس کدام نوع از واکنش افزایش حساسیت عامل ایجادبیماری است؟

الف) III ب) IV د) IV د)

۱۹ در بیماری میاستنی گراویس از موارد افزایش حساسیت نوع II، اَنتیژن هدف، کدام یک از موارد زیر است؟

الف)گیرنده HSH ب)گیرنده استیل کولین ج)گیرندههای انسولین د)سلولهای پاریتال معده

۲۰- کدام عبارت زیر در مورد محل قرارگیری رسوب مواد تشخیص کدامیک از بیر آمیلیوئیدی ورنگ آمیزی اختصاصی بافتی آن صحیح است؟
 الف) خارج سلولی – تری کروم
 ب) داخل سلولی – کنگو رد
 ج) خارج سلولی – کنگو رد
 ج) خارج سلولی – کنگو رد
 د) داخل سلولی – تری کروم

۲۱- کدام تایپ از واکنشهای افزیش حساسیت (Hypersensitivity Reaction)باعث ایجاد گرانولوم می شود؟

الف) تایپ سه ب) تایپ یک ج) تایپ دو د) تایپ چهار

۲۳- در بیمار مبتلا به سیستمیک اسکلروزیس که دچار افزایش خون نیز شده است کدام یک از یافتههای بافتی زیراختصاصی تراست؟

الف) رسوب کلاژن در غشاء پایه توبولی ب)افزایش ضخامت غشاء گلومرولی ج)نکروز فیبروینوئید آرتویولی د)نکروز توبولی حاد

۲۳-گلومرولونفریت ناشی از عفونت استرپتوکوکی نمایانگر د) ترانس تی ریتین – اَلسین بلو

پاسخنامه فصل ۵

گزینه	سؤال	گزینه	سؤال
ب	١٦	ج	١
ج	17	الف	۲
ج	١٨	٥	٣
ب	19	ج	٤
ج	۲+	ب	٥
٥	71	ج	٦
ج	77	الف	٧
٥	۲۳	٥	٨
الف	72	ب	٩
الف	40	الف	1+
ب	۲٦	الف	11
الف	**	الف	١٢
ج	۲۸	٥	١٣
٥	T 9	٥	١٤
٥	٣+	ب	10

۲۸- در بیماری که آنتیبادی علیه پلاکت منجر به اپسونیزاسیون و فاگوسیتوز پلاکتی و بروز ترومبوسیتوپنی شده است، کدام نوع واکنش افزایش حساسیت رخداده است؟

الف) III ب) IV د ج) II د)

۲۹-خانم۳۵ ساله با شکایت خشکی دهان و چشم مراجعه کرده است. برای تشخیص بررسی کدام اتوانتی بادی مناسب تراست؟

الف) اَنتی بادی ضد پایه ثابت ایمونو گلوبولین IgG با نتی بادی ضد توپوایز ومراز

ج) آنتی بادی ضد سانترومر

د) آنتی بادی ضدریبونو کلئوپروتئین SS-A

۳۰- آنتی بادی علیه کدام یک از آنتی ژنهای زیر برای بیماری لوپوس اختصاصی تراست؟

الف) Centromeric Protein

ب) DNA topoisomerase

RNP (ج

د) d5DNA

فصل م

نئوپلازى

سرطان یك بیماری واحد نیست، بلکه شامل اختلال متعددی است که نقطه مشترك أنها اختلال عمیق در تنظیم رشد است.

تعاريف

نئوپ الازی: یك توده غیرطبیعی از بافت که رشد آن فراتر از طبیعی و ناهماهنگ با رشد بافتهای طبیعی بوده و پس از توقف محرکی که این تغییر را برانگیخته است به همان طریق افراطی ادامه می یابد. همه نئوپالاسمها پاسخدهی خود را به مهارهای طبیعی رشد از دست می دهند. نئوپالاسمها همانند انگل با بافتهای طبیعی بر سر نیازهای متابولیك خود در رقابت هستند.

نكته

• خودمختاری نئوپلاسیمها به هیچ وجه کامل نیست. برخی نیازمند حمایت درون ریز هستند و همه آنها برای تغذیه و تأمین خون خود وابسته به میزبان هستند.

در انکولوژی (بررسی تومورها) تومورها مبتنی بـر رفتار بالینی شان بـه ۲ دسته خوش خیـم و بدخیـم تقسیم می شوند.

تومورهای خوشخیم متمرکز باقی میمانند و به سایر جاها گسترش نمی یابند و عموما پذیرای برداشت موضعی از طریق جراحی هستند و گاهی مسئول بروز بیماریهای وخیمی هستند.

تومورهای بدخیم جمعا سرطان نام دارند و می توانند به ساختارهای مجاور تهاجم کنند و به محلهای دوردست متاستاز دهند و باعث مرگ شوند. البته گاهی برخی از آنها زودتر کشف شده و با موفقیت درمان می شوند.

نام گذاری

همه تومورها دو جزء اساسی دارند: (۱) پارانشیم متشکل از یاختههای تغییر شکل یافته و (۲) داربست حمایت کننده غیرنئوپلاستیك مشتق از میزبان حاوی بافت همبند و رگهای خونی که برای رشد تومور بسیار مهم هستند.

تومورهای خوش خیم

عموماً با الحاق پسوند «ـوم» نام گذاری می شوند. البته تومورهای خوش خیم اپی تلیال نام گذاری پیچیده تری دارند.

آدنوم': به نئوپلاسمهای خوشخیم اپی تلیالی که طرحهای غدهای ایجاد می کنند و به آنهایی که از غدهها مشتق شده اما لزوما الگوی غدهای را از خود نشان نمی دهند گفته می شود.

پاپیلوما^۱: نئوپلاسم خوشخیم اپیتلیال است که روی هر سطح رشد کرده و برجستگیهای انگشتی شکل ایجاد می کند.

پولیپ ": تودهای است برجسته که از یك سطح مخاطی، مثلاً در روده، ساختاری قابل رؤیت به طریق ماکروسکوپی ایجاد می کند.

سیست آدنوم ٔ: تـوده کیسـتی توخالی اسـت و به طور نمادیـن در تخمـدان دیده میشـود.

تومورهاى بدخيم

نئوپلاسمهای بدخیم برخاسته از بافت مزانشیمی یا مشتقات آن سارکوم نامیده می شوند. اگر خاستگاه نئوپلاسم بدخیم اپیتلیال باشد کارسینوم نام می گیرد.

نكته

 اپی تلیومهای بدن از هر سه لایه زایا مشتق می شوند.

مزودرم می تواند ایجاد کارسینوم (اپی تلیال) و سارکوم (مزانشیم) کند. گاهی تومور با طرح بسیار تمایزنیافتهای

رشد می کند و باید کارسینوم کم تمایز یافته نامیده شوند.

رسد هی صد و بید و رسیوم سم صدیر یافته مسود سود.

نئوپلاسمها خاستگاه تـك دودمانـی دارنـد. بـا وجود

ایـن، گاهـی یاختـه بنیـادی ممكن اسـت دسـتخوش تمایز

واگـرا شود و تومورهـای موسـوم بـه مختلط را ایجـاد كند.

مثـلاً تومـور مختلط با خاسـتگاه غـده بزاقی اجـزای واضح

اپی تلیالی دارند كه در سراسـر یك داربسـت فیبرومیكسـوئید

واضح پراكنـده شـدهاند و گاهـی جزایـری از غضـروف یـا

اسـتخوان را در خـود جای میدهند كه همگـی از یاختههای

اپی تلیـال یـا میواپی تلیـال هسـتند بـه ایـن گونـه تومورهـا

آدنـوم چندشـكلی گوینـد. فیبروآدنـوم پسـتان در زنـان یك

تومـور مختلط شـایع اسـت.

تراتوم: حاوی سلولها یا بافتهای رسیده یا نارس قابل تشخیص است که نمایانگر وجود بیش از یك لایه زایا و گاه هر سه لایه زایاست. منشأ تراتوم، سلولهای تمام توانی هستند. اگر همه اجزای سازنده تراتوم کاملاً تمایز یافته باشند، این تومور یك تراتوم خوش خیم است و اگر تمایز نیافته باشد، بدخیم است.

نكته

- لنفوم، مزوتلیوم، ملانوم، سمینوم همگی نئوپلاسمهای بدخیم هستند.
- هامار تـوم^: ناهنجاری است که خود را به صورت تودهای از بافت آشفته که بومی آن محل خاص است نشان می دهد.

یك گرهك هامار تومی در ریه حاوی جزایری از غضروف، برونش ها و رگهای خونی است.

- 5 Mixed tumer
- 6 Pleomorphic Andenoma
- 7 Totipotential
- 8 Hamartoma

- 1 Adenoma
- 2 Papilloma
- 3 Polyp
- 4 Cystadenoma

٧۶

نئوپلازى

کوریستوم یا باقیمانده نابه جا۲: مثلاً گرهك کوچکی از لوزالمعده کاملاً تمایز یافته با سازمان بندی طبیعی در زیر مخاط معده یا دوازدهه.

ویژگیهای نئوپلاسمهای خوشخیم و بدخیم

تومورهای خوشخیم را می توان بر اساس تمایز و آناپلازی، سرعت رشد، تهاجم موضعی، متاستاز از یکدیگر تشخیص داد. در موارد اندکی هماهنگی کاملی میان ظاهریك نویلاسم و رفتار بیولوژیك آن وجود ندارد.

تمايز وأنايلازي

مقدار بافت همبند داربستی قوام تومور را تعیین می کند برخی سرطانها یک داربست متمرکز و فراوان فیبرو ایجاد می کنند (دسموپلازی) که در اصطلاح به تومورهای سفت یا زرهای مشهورند. تمایز سلولهای پارانشیمی به میزان شباهت آنها به اجداد طبیعی شان چه از نظر ریخت شناسی و چه از نظر کارکرد گفته می شود. نئوپلاسمهای خوش خیم کاملاً تمایز یافته، با تعداد میتوزهای فوق العاده اندك و آرایش فضایی طبیعی هستند. مشخصه نئوپلاسمهای بدخیم دامنه وسیع تمایز سلولی است، از تمایزی که به طرز شگفت آوری کامل ساولی است گرفته تا کاملاً تمایز نبافته (آناپلاستبك).

نكته

• آناپلازی شاه علامت بدخیمی به شمار می رود.

امروزه معلوم شده است که سرطانها از سلولهای بنیادی موجود در بافت منشأ می گیرند. بنابراین عدم تمایز، به جای تمایززدایی یاختههای تخصص یافته، مسئول بروز تومورهای تمایز نیافته است.

سلولهای آناپلاستیك چندشكلی، با هستههای فوق العاده پررنگ و بزرگ هستند و نسبت هسته به سیتوپلاسم به جای ۱ به ۶، به ۱ به ۱ نزدیك می شود. کروماتین زمخت و خشن است و هستكها درشت هستند. میتوزها متعدد و آتیپیك هستند. (سه قطبی و چهارقطبی) سلولها جهتگیری مناسب ندارند.

دیس پلازی ٔ عمدتا در اپی تلیومها دیده می شود و عبارت است از: از دست رفتن یکدستی یاختههای منفرد و جهت گیری ساختاری آنها. این سلولها نیز پررنگ، بزرگ و با میتوزهای فراوان هستند. میتوزها محدود به لایه های قاعده ای نیستند و حتی در سلولهای سطحی پدیدار می شود. وقتی تغییرات دیس پلاستیك تمام ضخامت اپی تلیوم را در گیر کرده باشد به آن کارسینوم درجا می گوییم. دیس پلازی لزوما تا ایجاد سرطان پیشروی نمی کنند و گاهی با رفع علل مسبب اپی تلیوم به حالت طبیعی برمی گردد.

برخی سرطانها ممکن است آنتی ژنهای جنینی بسازند که به وسیله سلولهای مشابه موجود در بزرگسالان تولید نمی شوند. ممکن است یک سلول سرطانی هورمونهای نابه جا تولید کند به طور مثال کارسینومهای برونکوژنیک ممکن است هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک برونکوژنیک ممکن است هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک (ACTH)، هورمون شبه پاراتیروئید، انسولین و گلوکاگون و… را تولید کند.

تومور هر چه آناپلاستیكتر و سرعت رشد آن هر چه بیشتر باشد، احتمال اینکه فعالیت کارکردی تخصص یافته داشته باشد، کمتر است.

- 4 Dysplasia
- 5 Carcinoma in situ

- 1 Choristoma
- 2 -Heterotopic Rest
- 3 Desmoplasia

\/\/

سرعت رشد

اغلب تومورهای خوش خیم آهسته رشد می کنند اما اکثر سرطانها سریع رشد می کنند و درنهایت به طور موضعی و به محلهای دوردست گسترش یافته و باعث مرگ می شوند. رشد تومورها تحت تأثیر هورمونهای مؤثر بر آنها، کفایت منبع خون و محدودیت فشاری است. سرعت رشد تومورهای بدخیم اغلب با سطح تمایز آنها همبستگی دارد. موارد استثنایی وجود دارد که رشد تقریبا دچار وقفه می شود و یا سرطان نکروتیك شده و ناپدید می شود. تومورهای سریع الرشد حاوی مناطق مرکزی از نکروز ایسكمیك هستند چون خون کافی دریافت نمی کنند.

تهاجمموضعي

نئوپلاسم خوش خیم در محل خود باقی می ماند. ارتشاح و تهاجم و متاستاز نمی یابد. اکثرا یک کپسول فیبرو دارند. این کپسول از داربست بافت بومی آن محل مشتق می شود. داربست خود تومور هم در ایجاد آن دخیل است. البته همه آنها کپسول ندارند مثل لیومیوم رحم. نئوپلاسمهای رگی خوش خیم پوست نه کپسول دار هستند و نه مجزا شدهاند. فقدان کپسول به معنی دار هستند و نه مجزا شدهاند. فقدان کپسول به معنی بدخیم بودن نیست. سرطانها از طریق ارتشاح پیشرونده، تخریب و نفوذ در بافت اطراف رشد می کنند. روش ارتشاحی رشد ایجاب می کند که هنگام اقدام به در آوردن تومور بدخیم، حاشیه وسیعی از بافت طبیعی به در آوردن تومور بدخیم، حاشیه وسیعی از بافت طبیعی قابل اعتمادترین ویژگی تومور بدخیم در مقابل تومور خوش خیس است.

متاستاز

متاستاز به معنای پیدایش کاشتهای ثانویه گسسته از تومور اولیه در بافتهای دوردست است. کارسینوم سلولهای قاعدهای پوست و تومورهای اولیه

دستگاههای عصبی مرکزی در محلهای اولیه خود بسیار مهاجم هستند اما به ندرت متاستاز می دهند در حالی که سار کومهای استئوژنیك اغلب در زمان کشف اولیه معمولاً به ریهها متاستاز دادهاند. عموما نئوپلاسم اولیه هر چه آناپلاستیك تر و بزرگ تر باشد احتمال گسترش متاستاتیك بیشتر است.

راههای انتشار نئوپلاسمهای بدخیم:

۱- کاشت مستقیم یاخته های توموری که در طب بالینی نادر است و یك روش مصنوعی انتشار است و هنگامی رخمی دهد که نئوپلاسمها یك حفره طبیعی بدن را مورد تهاجم قرار دهند. سرطان تخمدان به این روش منتشر می شود. نئوپلاسمهای دستگاه عصبی مرکزی ممکن است به بطن های مغزی نفوذ کرده و با مایع مغزی _نخاعی حمل شوند و روی مننژ کاشته شوند.

۲_گسترش لنفاوی اغلب راه انتشار کارسینومهاست. طرح درگیری گره لنفی به محل نئوپلاسم اولیه و مسيرهاي لنفاوي طبيعي زهكشي أن محل بستكي دارد. مثلاً كارسينوم پستان معمولاً ازيك چهارم فوقاني خارجي منشأ گرفته وابتدا به گرههای زیربغلی گسترش می یابد. گاهی سلولهای سرطانی از مجاری لنفاوی موجود در درون گرههایی که در مجاورت آنها قرار دارند گذشته و در گرههای لنفی بعدی به دام افتاده، متاستازهای پرشمی ایجاد می کنند که نخستین گره لنفاوی که جریان لنف ازیك تومور به أنجا می رسد را در اصطلاح گره لنفاوی نگهبان گفته می شود. بزرگ شدن گرههای موجود در مجاورت نئویلاسم اولیه همیشه به معنای درگیری سرطانی نیست. فرآوردههای نکروتیك تومور و أنتى ژن هاى أن اغلب منجر به هيپريلازى فوليكول ها (لنفادنیت)۲ و تکثیر ماکروفاژها در سینوسهای زیر کپسولی در گرهها میشوند.

- 1 Seeding
- 2 Lymphadenitis

نئوپلازى

۳ ـ گسترش خونی مهیب ترین پیامد یك سرطان است که بهوسیله سار کومها ترجیح داده می شود. در تهاجم سیاهرگی، سلولهای حمل شده بهوسیله خون از جریان زهکشی سیاهرگی محل نئوپلاسم پیروی می کنند. کبد و ربه بیشتر از سایر ارگانها در گیر می شوند. سرطانهای برخاسته از محلهایی که در مجاورت نزدیك با ستون مهرهها قرار دارند اغلب از طریق شبکه پاراورتبرال آمبولیزه می شوند، این مسیر در متاستازهای مهرهای کارسینومهای تیروئید و پروستات دخیل است.

کارسینوم پروستات ترجیحا به استخوان، کارسینوم برونکوژنیك به آدرنال و مغز و نوروبلاستومها به کبد و استخوان گسترش می یابند. عضله اسکلتی بهندرت محل متاستاز است.

ايىدمىولوژى

می توان از طریق بررسیهای همه گیری شناختی که عوامل ویژه مؤثر محیطی، نژادی و فرهنگی را به بروز نئوپلاسمهای خاص ربط می دهند بینش عمدهای درباره علل سرطان به دست آورد. چربی موجود در غذا و محتوی فیبری آن عوامل مهمی در ایجاد سرطان کولون هستند.

نكته

- شایعترین سرطانها در مردان به ترتیب پروستات، ریه، کولون و رکتوم و در زنان به ترتیب پستان، ریه، کولون و رکتوم هستند.
- بیشترین میزان مرگ و میر ناشی از سرطان در مردان به ترتیب ریه، پروستات، کولون رکتوم و در زنان ریه، پستان، کولون رکتوم است.

ميزان بروز سرطان

آنچه درخور توجه است افزایش چشمگیر در میزان کلی مرگ ناشی از سرطان در میان مردان است که تا حد زیادی به سرطان ریه نسبت داده می شود. میزان کلی مرگ در میان زنان کاهش مختصری داشته است که بیشتر به علت کاهش میزان مرگ ناشی از سرطانهای رحم، معده و کولون است.

عوامل جغرافيايي ومحيطي

عوامل محیطی مهم ترین عامل تعیین کننده در بروز موارد تك گیر سرطانهای شایع است. در میان عوامل مؤثر محیطی احتمالی، ناگوار ترین آنها عواملی هستند که در اثر عادات شخصی به ویژه سیگار کشیدن و مصرف مزمن الكل ایجاد می شوند. خطر بروز سرطان گردن رحم نیز وابسته به سن فرد در هنگام نخستین آمیزش جنسی و تعداد شركای جنسی است.

ىسن

فراوانی سرطان با گذشت عمر افزایش می یابد. بیشتر مرگ و میر ناشی از سرطان بین سنین ۵۵ و ۷۵ سالگی رخمی دهد.

میزان بروز افزاینده با گذشت سن را می توان با تجمع جهشهای پیکرهای مرتبط با ظهور سرطان و یا کاهش کفایت ایمنی که با سالخوردگی همراه است، مرتبط دانست.

سرطانهای کشنده عمده در کودکان عبارتند از: لوکمی، تومورهای دستگاه عصبی مرکزی، لنفومها، سارکومهای بافت نرم و استخوان.

وراثت

در مورد بسیاری از سرطانها نه فقط عوامل محیطی بلکه عوامل زمینه ساز ارثی نیز نقش دارند. اشکال وراثتی به سه دسته تقسیم می شوند:

از سندرمهای ارثی سرطان شامل برخی از سرطانهای شناخته شده هستند که در آنها وراثت یك ژن

جهش یافته منفرد تا حدود زیادی موجب افزایش خطر ایجاد تومور در بیمار می شود. استعداد ابتلا به این تومورها یك الگوی وراثتی اتوزومی غالب را نشان می دهد. رتینوبلاستوم كودكی بارزترین مثال از نقش وراثت است. پولیپوز آدنوماتوی خانوادگی هم مثال دیگری از اختلال ارثی است كه منجر به ابتلا به كارسینوم كولون پیش از سن پنجاه سالگی می شود.

۲ ـ سـرطانهای خانوادگی: سـن پایین هنگام شـروع بیماری و بـروز تومورها در دو یـا چنـد نفـر از بسـتگان نزدیـك مـوردشاهد و بـروز تومورهای متعـدد یـا دو طرفه از مشـخصات ایـن سرطانهاست. مثـال: كارسـینومهای كولـون، پسـتان، تخمـدان و مغـز.

نكته

- سرطانهای کولون خانوادگی در پولیپهای خوشخیم که از قبل وجود داشتهاند، ایجاد نمی شود.
- سرطانهای خانوادگی پستان و تخمدان با ژنهای BRCA۱و کهBRCA۲در ارتباط هستند.

" ـ سندرمهای اتوزومی مغلوب نقص ترمیم DNA مشخصه همه این سندرمها بی ثباتی کروموزوم یا DNA است.

در گزرودرما پیگمانتوزوم، ترمیم DNAدچار نقص است. ژنوتیپ می تواند بر احتمال بروز سرطان ناشی از القای عوامل محیطی مؤثر باشد. مثلاً چند شکلی در آنزیمهای مسئول متابولیسم داروها سبب ایجاد استعداد ژنتیکی برای ابتلا به سرطانهای ریه در افراد سیگاری می شود.

اختلالات اكتسابي ييش نئويلاستيك

هر چند ممکن است چنین وضعیتهایی احتمال بروز سرطان را افزایش دهند ولی در اکثر موارد سرطان ایجاد نمی شود.

این اختلالات عبارتند از: ۱- تکثیر و دودمان سازی سلولی پایدار مثل زخمی که مدتهاست التیام نیافته است. ۲- تکثیرهای هیپرپلاستیك و دیس پلاستیك مثل هیپرپلازی آتیپیك آندومتر؛ ۳- گاستریت مزمن آتروفیك؛ ۴- کولیت مزمن اولسراتیو؛ ۵- لکوپلاکی حفره دهانی، فرج یا آلت؛ ۶- آدنومهای پرزی کولون؛ ۲- متاپلازی برونشیال.

تومورهای خوشخیم عموما پیش سرطانی نیستند اما قطعا استثنا وجود دارد.

اساس مولكولي سرطان

آسیب ژنتیکی غیرکشنده در بطن سرطانزایی قرار دارد که از طریق کنش عوامل محیطی از قبیل مواد شیمیایی، پرتودهی و ویروسها کسب می شود. اهداف اصلی آسیب ژنتیکی سه رده از ژنهای تنظیمی طبیعی یعنی پروتوانکوژنهای تسریع کننده رشد، ژنهای سرکوبگر سرطان، مهار کننده رشد و ژنهای تنظیم کننده آیویتوز هستند.

آللهای جهش یافته پروتوانکوژنها، انکوژن نامیده می شوند و غالب قلمداد می شوند. جهت بروز تغییر شکل باید هر دو آلل طبیعی ژنهای سرکوبگر تومور آسیب ببینند. (انکوژنهای مغلوب). ژنهای تنظیم کننده آپوپتوز ممکن است غالب باشند و یا مغلوب. ژنهایی که ترمیم DNA آسیب دیده را تنظیم می کنند نیز به طور غیرمستقیم به سرطان زایی مربوط هستند. سرطان زایی فرآیندی چند مرحلهای است که هم در سطح فنوتیپی و هم در سطح فنوتیپی

نئوپلازى

تقویت کننده پیشرفت تومور نه فقط ژنهای تنظیم کننده رشد بلکه ژنهای مسئول تنظیم رگزایی، تهاجم و متاستاز را نیز شامل می شوند.

علامتهاي اصلي سرطان

خصوصیات سلولهای سرطانی: ۱-خودکفایی از نظر پیامهای رشد؛ ۲-عدم حساسیت به پیامهای مهارکننده رشد؛ ۳- گریز از آپوپتوز؛ ۴- توان بالقوه برای تکثیر نامحدود و غلبه بر پیری؛ ۵-رگزایی مداوم؛ ۶- توانایی تهاجم و متاستاز.

خودكفايي رشد

محصولات انکوژنها که انکوپروتئین نام دارند، مشابه فرآوردههای طبیعی پروتوانکوژنها هستند با این تفاوت که انکوپروتئینها عاری از عناصر مهم تنظیمی هستند.بسیاری از کلیوبلاستومها خودشان فاکتور رشد مشتق از پلاکت آتولید می کنند و سار کومها عامل رشد تغییر دهنده آ α (TGF- α) می مسازند. گاهی خود ژن عامل رشد جهش نمی یابد بلکه فرآورده سایر انکوژنها مثل RASباعث بروز بیش از حد فرآورده سایر انکوژنها مثل گیرندهای جهش یافته گیرندهای ، پیامهای پیوسته میتوز زا را حتی در غیاب عامل رشد در محیط به سلول می رسانند. بروز بیش از حد گیرنده عامل رشد ایی در می (EGF) در برخی سرطانها دیده شده است (بروز بیش از حد RBB1 در کارسینوم ریه و بروز بیش از حد BB1 در حد متخمدان و غده بزاقی دیده شده از حد BB2 در سرطان پستان ، ریه ، تخمدان و غده بزاقی دیده شده است).

نكته

- EGF همان ۱ERBB است و EGF همان ERBB است.
- وجود سطح بالایی از پروتئین های انتقال دهنده پیام (RAS)، شایع ترین ناهنجاری انکوژنی در تومورهای انسانی است. GAP، پروتئین فعال کننده GTPase، جلوی فعال شدن مهارگسیخته فعال کننده عگیرد. اگر ژن RASجهش بیابد، GAPنمی تواند آن را مهار کند. همانند آنچه که در جهش نوروفیبرومیلین ۱ (که خود نوعی GAP است) دیده می شود و منجر به بیماری نرووفیبروماتوز خانوادگی نوع ۱ می شود.

پروتوانکوژن ABL فعالیت تیروزین کینازی دارد. در لوکمی میلوئید مزمن (CML) و برخی از لوکمیهای حاد، ژن ABLکه روی کروموزوم ۹ قرار دارد بر روی کروموزوم ۲۲ جابه جا می شود و با ژن BCR ادغام می شود. این ژن دورگه، فعالیت تیروزین کینازی قوی دارد (کروموزوم فیلادلفیا). در صورتی که فرد مبتلا به لوکمی حاوی کروموزوم فیلادلفیا باشد با تجویز Gleevec، فعالیت کروموزوم فیلادلفیا باشد با تجویز ABL، فعالیت کننازی ABL را مهار می کنند.

نكته

• ژن ABL در هسته منجر به پیشبرد آپوپتوز می شود در حالی که ژن BCR-ABLقادر نیست این کار را انجام دهد.

- 1 Platelet-Dervied Growth Factor(PDGF)
- 2 Transforming Growth Factor α (TGF– α)
- 3 Epidermal Growth Factor(EGF)

٨١

در فرآیند نسخهبرداری، پروتئین MYC به متصل شده و باعث نسخهبرداری از کینازهای وابسته به سیکلین (CDK) می شود. همچنین رونویسی ژنهای پیش برنده چرخه سلولی را تحریك و رونویسی ژنهای ممانعت کننده از پیشرفت چرخه سلولی را مهار می کند. اما به محض شروع چرخه سلولی سطح MYC تنزل می یابد. اختلال در تنظیم ژن MYC در لنفوم بورکیت به دلیل یك جابهجایی £(8,14) رخمی دهد.

سیکلینها عواملی هستند که در خلال مراحل خاص چرخه سلولی ساخته می شوند. گمان می رود که در چرخه سلولی انتقال از G1 به S یك پست بازرسی فوق العاده مهم است. این مرحله تحت کنترل پروتئین رتینوبلاستوم (RB) قرار دارد. سایکلین خانواده CDK4 و CDK6 با فسفریلاسیون CDK6 و CDK6 با فسفریلاسیون CDK6 و CDK6 ساخت CDK6 امکان پذیر می سازد.

گذر از مرحله S به G2 از طریق سایکلین A تسهیل می شود و CDK2 متصل می شود و سایکلین B به همراه CDK1 سلول را به سمت میتوز راهنمایی می کند.

CDKN1A (P21) ,P27 ,P57 ,P15 ,P18 ,P19 پروتئینهایی هستند که فعالیت CDKها را مهار می کنند. ژنهای سیکلین D در سرطان پستان، مری و کبد و لنفوم بیش از حدبروز می یابند و ژن CDK4در ملانوم، سار کوم و گلیوبلاستوم.

عدم پاسخ به مهار کننده رشد

نمونه اصلی و نخستین ژن سرکوبگر سرطان که کشف شد، RBبود. دو جهش در ژن RB لازم است تارتینوبلاستوم ایجاد شود. این جهشها ژن RBرا بر روی کروموزوم ۹۱۳ ۱۴ درگیر می کنند. از آنجایی که در

خانوادههای دارای رتینوبالاستوم تنها یك جهش پیكرهای واحد برای بروز این بیماری مورد نیاز است، انتقال خانوادگی از یك الگوی وراثتی اتوزومی غالب پیروی میكند. چرا كه نسخه دیگر ژن به طور ارثی جهش یافته به د.

از دست رفتن ژن RB رویداد شایعی در سرطان

یستان، ریه و مثانه است و بیماران مبتلا به رتینوبلاستوم خانوادگی در معرض ابتلا به استئوسار کومها و سار کومهای بافت نرم هستند. پیامهای ضدرشد می توانند سبب ورود سلول ها به مرحله GO شوند و یا ممکن است منجر به تمايز سلول شوند و سلول توان تكثير خود را از دست بدهد. فرآورده ژن RB در حالت هیپوفسفریله فعال است و روی DNA متصل می شود و مانع پیش روی سلول از G1به S می شود اما وقتی سلول وارد مرحله S می شود، بدون نیاز به تحریك اضافی تقسیم می شود. RB موجب جداسازی و مهار خانواده عوامل نسخهبرداری E2F می شود اما اگر RB هيير فسفريله شود عوامل نسخهبرداري رها مي شوند. غیرفعال شدن جهشی CDK1ها نیز از طریق فعال كردن تنظيم نشده سيكلين ها و كينازهاى وابسته به أنها، سبب به راه انداختن چرخه سلولی می شود. جهشها، حذف و غيرفعال شدن ژن CDKN2A در ملانوم، سرطان پانکراس، گلیوبلاستوم، سرطان مری وریه و بافت نرم و مثانه دیده شده است. آنتی ژن های پولیوماویروس، آدنوویروس و پاپیلوما به شکل هایپوفسفریله RB متصل می شوند و مانع اتصال آن به عامل رونویسی E2F می شوند.

β–TGF از طریق تحریك تولید P15 و مهار نسخهبرداری از CDK4 و CDK4 و سیکلین A و سیلول را در G1 متوقف می کند. در صددرصد سرطانهای پانکراس و λ درصد سرطانهای کولون حداقل یکی از اجزای مسیر β–TGF جهش می یابد.

٨٢

^{1 -} Cyclin-Dependent Kinase(CDK)

^{2 -} Retinoblastoma Protein

نئوپلازى

در حالت طبیعی تماس سلولها با هم بعد از حد معینی منجر به توقف تقسیم و رشد می شود که در اصطلاح به مهار تماسی مشهور است که این مکانیزم در سلولهای سرطانی از کار می افتد. ژن NF2 مسئول این مهار است که توسط محصولش با عنوان نوروفیبرومین ۲ (مرلین) این اثر را اعمال می کند.

كته

 بروز جهش هموزیگوت در NF۲ منجر به ایجاد بیماری نوروفیبروماتوز می شود.

مسيربتاكاتنين

این ماده به دنبال انتقال به هسته تکثیر سلول را فعال می کند و یکی از اجزای مهم مسیر انتقال پیام موسوم به WNT است. WNT مانع از تخریب β کاتنین می شود. در سلول های خفته که در تماس با WNTنیستند، بتا کاتنین در سیتوپلاسم به وسیله APCتخریب می شود. APCیك سر کوب گر تومور است که جه ش در آن منجر به پولیپوز آذوماتوی کولون می شود.

TP53 می تواند اثرات ضدتکثیری اعمال کند ولی اثر دیگر آن که به همین اندازه مهم است، تنظیم آپوپتوز است.

آنوکسی، بروز نامتناسب انکوژن و آسیب به یکپارچگی و سلامت DNAپاسخ TP53 را تحریك می کنند.

دارد (به دلیل همراهی با (MDM2)اما در شرایط استرس آور (MDM2)اما در شرایط استرس آور نیمه عمر آن را افزایش می دهد. در انتهای مرحله (MDM2) و به دنبال آسیب (MDM2) بنسخه برداری از (MDM2) په ترمیم سلول را متوقف می کند و با تولید (MDM2) به ترمیم (MDM2) می کند . اگر (MDM2)

افزایش می یابد و منجر به کاهش TP53 می شود. در غیر این صورت TP53 آپوپتوز را القا می کند. ATM پروتئینی است که اَسیب DNA را حس می کند. این پروتئین در بیماران مبتلا به آتاکسی ـ تلانژکتازی جهش می یابد.

در سندرم لی فرومنی که فردیك آلل جهش یافته TP53 را به ارث می برد، بیمار مستعد سار کومها، سرطان پستان، لوکمی تومورهای مغزی و کارسینوم آدرنال است. TP53 طبیعی نیز می تواند به وسیله برخی ویروسهای DNA دار مثل HPV, HBV و EB

گريز از آيويتوز

خانواده بزرگی از ژنها که آپوپتوز را تنظیم می کنند، شناسایی شدهاند. هنگامی که گیرنده مرگ (Fas) (Fas) به لیگاند مربوطه متصل می شود، تریمریزه شده و نواحی سیتوپلاسمی مربوط به مرگ آن پروتئین تطابقی داخل سلولی FADD را جذب می کنند.

این پروتئین کاسپازهای متعدد را فعال میکند. در نهایت کاسپاز ۳، با تخریب DNAموجب مرگ سلول می شود. از طرفی میتوکندریها از طریق آزاد کردن سیتوکروم C در القای آپوپتوز مؤثر هستند. ژنهای BCL2 سیتوکروم C در القای آپوپتوز مؤثر هستند. ژنهای BAD, BAX, BID نامهار می کنند اما ژنهای ایوپتوز را مهار می کنند اما ژنهای TP53 آپوپتوز را پیش می برند. با تسهیل رهاسازی سیتوکروم C آپوپتوز را پیش می برند. میزان CD95 به وسیله TP53 تنظیم می شود و از بین رفتن CD95 ست. سطح بالای می FLIP در برخی تومورها مانع از فعال شدن کاسپاز ۸ می شود.

یك جابهجایی بین كروموزوم ۱۴ و ۱۸ منجر به قرارگیری ژن BCL2 در مجاورت ژن زنجیره سنگین ایمونوگلوبولین و نسخهبرداری بیش از حد از این ژن می شود كه درنهایت حاصل این اتفاق لفنوم فولیكولار

1 – Li–Fraumeni Syndrome

سلول B است.

برخی سلولهای ملانومی فاقد APAF–1هستند که در مقابل آپوپتوز مقاوم می شوند.

أبويتوز:

مسير داخلى (ميتوكندريال): فعال كردن كاسپاز P فعال كردن كاسپاز P

مسير خارجي: فعال کردن کاسياز Λ \rightarrow فعال کردن کاسياز π .

خودخواری (اتوفاژی)

در جریان این فرآیند اندامكهای سلولی توسط غشایی از بقیه سلول جدا شده و با اتصال به یك لیزوزوم تجزیه شده و از مواد حاصله در تولید انرژی برای سلول استفاده می شود.

توانايي تكثير نامحدود

پس از ۷۰-۶۰بار تکثیر سلول توانایی تقسیم شدن رااز دست می دهد. این پدیده به کوتاه شدن تدریجی تلومرهای کروموزومی نسبت داده شده است. سلولهای توموری باید راههایی را برای اجتناب از پیر شدن خود پیدا کنند، این هدف با فعال شدن تلومراز حاصل می شود که می تواند طول طبیعی تلومر را حفظ کند. تلومراز در سلولهای ریشهای طبیعی فعال است ولی در اکثر سلولهای پیکرهای وجود ندارد.

رگ زایی

قطریاضخامت تومورها نمی تواند بیش از ۱یا ۲ میلی متر بزرگ شود مگر آنکه رگ دار شوند. ایجاد عروق جدید اثر دوگانهای بر رشد تومور دارد. جریان خون، اکسیژن و مواد غذایی را تأمین میکند و سلولهای اندوتلیال تازه تشکیل شده با ترشح پلیپیتیدهایی نظیر عوامل رشد شبه انسولین، PDGF و اینترلوکین۱، رشد سلولهای توموری مجاور را تحریك میکنند. رگ زایی برای ادامه رشد و ایجاد متاستاز ضرورت دارد.

عوامل رگ زایی به وسیله خود یاختههای توموری و یا به وسیله یاختههای التهابی محل تولید می شوند. سلولهای توموری نه فقط عوامل رگ زا مثل VEGF تولید می کنند بلکه موجب القای مولکولهای ضدرگی نیز می شوند. آنژیواستاتین، اندواستاتین و واسکولواستاتین از مهار کنندههای قوی رگ زایی هستند که به ترتیب از تجزیه پروتئولیتیك پلاسمینوژن، کلاژن، ترانس تیرتین حاصل می شوند. نوع طبیعی ژن TP53 از طریق القای سنتز مولکول ضدرگزای ترمبواسپوندین ۱، رگزایی را مهار می کند.

اکسیژن یکی از فاکتورهای مهم در رگزایی است که در صورت کمبود OZ تولید VEGF (عامل رشد آندوتلیال عروق) بالا میرود که این فر آیند در گرو فعال شدن فاکتور یك آلفا القا شده توسط هیپوکسی (HIF1 است.

نكته

HIF ۱α همواره تولید می شود اما در حضور Ο۲،
 پروتئین فون هیپل لیندو (VHL) به HIF ۱α
 وصل شده و سبب تخریب آن می شود.

توانايي تهاجم ومتاستاز

سلولهای موجود در درون یك تومور از لحاظ استعداد متاستاتیك ناهمگن هستند. آبشار متاستاتیك ۲ مرحله دارد: تهاجم به بستر برون سلولی و انتشار رگی و لانه گزینی یاختههای توموری.

هریك از اجزای ECM از کلاژن، گلیکوپروتئینها و پروتئوگلیکانها تشکیل شدهاند. برای متاستاز دادن یك کارسینوم باید نخست در غشای پایه زیرین خود رخنه کرده سپس از بافت همبند بینابینی گذشته و در نهایت از طریق نفوذ در غشای پایه رگی به گردش خون دسترسی پیدا کند.

1 – Extracellular Matrix

نئوپلازي

مراحل مختلف تهاجم به ECM

۱ ـ گسسته شدن سلولهای توموری از هم

۲_اتصال سلولهای توموری به اجزای بستر

۳_تجزیه ECM

۴۔مهاجرت سلول های توموری

مولکولهای کادهرین سلولهای مجاور را در کنار یکدیگر نگه میدارند و پیامدهای ضد رشد را از طریق بتا کاتنین ارسال میکنند. کادهرین تقریبا در تمام سرطانهای اپیتلیال از بین میرود.

اتصال یاختههای توموری به پروتئینهای ECM از قبیل لامینین و فیبرونکتین برای تهاجم و متاستاز مهم است. در سلول طبیعی گیرندههای لامینین در سطح قاعدهای آنها تجمع می کند اما سلولهای کارسینوم گیرندههای بسیار بیشتری دارند و این گیرندهها دور تا گیرندههای سلولی توزیع شدهاند. یک تغییر در الگوی بروز اینتگرین نیز سبب تسهیل تهاجم می شود. برای تجزیه موضعی غشای پایه خود سلولهای توموری آنزیمهای پروتئولیتیک ترشح کرده یا سلولهای میزبان را وادار به ساختن پروتئازها می سازند. آنزیمهای تجزیه کننده متالوپروتئینازهایی چون ژلاتیناز، کلاژناز و استروملیزینها

حرکت، مرحله نهایی تهاجم است که یاختههای توموری را از میان غشا پایه تجزیه شده و مناطق پروتئولیز شده بستر به جلو می راند. فرآوردههای ناشی از تجزیه اجزای بستر و برخی عوامل رشد دارای فعالیت کموتاکسیك برای سلولهای توموری هستند. در جریان خون، برخی سلولها از طریق تجمع یافتن و چسبیدن به لکوسیتهای در گردش و پلاکتها آمبولوسهایی تشکیل می دهند.

گرایش به یك عضو برای متاستاز ممكن است مربوط به بروز مولكولهای چسبندگی بهوسیله سلولهای تومورال باشد که لیگاندهای آنها ترجیحا روی اندوتلیوم

اندامهای هدف بروز می کند. مکانیسم بدیع دیگری که به لانه گزینی مختص مکان ارتباط دارد، شامل کموکینها و گیرندههای آنهاست.

بی ثباتی ژنومی و توانایی ایجاد بدخیمی

مبتلایان به یك اختلال ارثی به نام گزرودرما پیگمانتوزوم در معرض خطر افزایش یافتهای برای ابتلا به سرطانهای پوستی در محلهایی که در معرض نور فرابنفش موجود در پرتوهای آفتاب قرار دارند، هستند. اساس این اختلال نیز ترمیم ناقص DNAاست. نور فرابنفش باعث اتصال متقاطع واحدهای پیریمیدین می شود.

گروه دیگری از اختلالات اتوزومی مغلوب متشکل از سندرم بلوم ۱۰ آتاکسی تلانژکتازی و کمخونی فانکونی با افزایش حساسیت نسبت به سایر عوامل آسیب رساننده به DNA از قبیل پرتو یونیزه کننده یا عوامل ایجاد کننده اتصال متقاطع DNA از قبیل گاز خردل مشخص می شوند.

جهشهای ایجاد شده در دو ژن BRCA1 و BRCA2 و مسئول ۸۰ درصد موارد سرطان خانوادگی پستان هستند. علاوه بر سرطان زنانی که دارای جهش در این ژن هستند، خطر بسیار بیشتری برای ابتلا به سرطانهای اپی تلیال تخمدان دارند و در مردان دارای این جهش خطر بروز سرطان پروستات افزایش می یابد.

سلولهای فاقد این ژنها دچار شکستگیهای کروموزومی و آنوپلوئیدی شدید میشوند.

هر سرطان انسانی که آنالیزشدهاست نمایانگر تغییرات چندگانه ژنتیکی مشتمل بر فعال شدن چندین انکوژن و از دست رفتن دو یا چند ژن سرکوبگر سرطان

- 1 Blooms Syndrome
- 2 -Ataxia Telangiectasia
- 3 -Fanconis Anemia

ست .

در طول زمان بسیاری از تومورها مهاجهتر شده و بدخیهتر می شوند به این پدیده پیشروی تومور می گویند. علی رغم این واقعیت که خاستگاه اکثر تومورهای بدخیم تک دودمانی است، هنگامی که این تومورها از نظر بالینی آشکار می شوند، یاختههای سازنده آنها فوق العاده ناهمگن هستند. سرعت ایجاد زیر دودمانهای جهش یافته کاملاً متغیر است.

نكته

- نئوپلاسمهای لنفوئیدی بهدنبال بسیاری از جهشها هستند که در جریان اتصال ژن آنتی ژن گیرنده و تنوع آن ایجاد می شود.
- در افراد مبتلا به سرطان کولون غیر پولیپوزی وراثتی میکروساتلیتها (توالی تکراری ۱ تا ۶ نوکلئوتیدی) دچار ناپایداری شده و طول آنها کم و زیاد می شود.
- التهابها گاهی زمینه ساز تومورها هستند، برای مثال آنچه در التهابات مزمن دیده می شود که منجر به متاپلازی یا تزاید جبرانی می شود یا در عملکرد نوتروفیلها در جریان آزادسازی رادیکالهای آزاد اکسیژن دیده می شود همگی به نوعی مسهل و زمینه ای جهت ایجاد تومور هستند.

RNA

میکروRNAها (miRNA) بعد از نسخهبرداری، ژن را بهوسیله سرکوب ترجمه و با تقسیم RNAمهار می کنند. آنها می توانند به وسیله افزایش بروز انکوژنها یا کاهش بروز ژنهای سرکوبگر تومور در تغییر شکل نئوپلاسم دخالت داشته باشند. تنظیم کاهشی یا حذف ریز RNAهای مشخص در لوسمی و لنفوم باعث افزایش بروز ژن ضد آپوپتوزی Bcl2 می گردد. افزایش تنظیمی

مشابه در انکولوژنهای و به ترتیب درتومورهای ریه و لوسمی معینی مشاهده شده است. داروهایی که عملکرد ریز RNAها را مهار کرده یا افزایش میدهند و در شیمی درمانی می توانند متغیر باشند.

تغییرات کاریوتیپی در تومورها

جهش نقطهای انکوژن RAS بهترین نمونه فعال شدن از طریق جهش نقطهای را نشان میدهد.

جابه جایی متوازن ، به ویژه در نئوپلاسیمهای خونساز شایع است. مثلاً جابه جایی کروموزوم ۹ و ۲۲ (کروموزوم فیلادلفیا) در ۹۰ درصد موارد سالادلفیا) در ۹۰ درصد موارد ساز موارد لنفوم بورکیت جابه جایی کروموزومی ۸ و دود دارد.

در لنفوم فولیکولار سلولهای B یك جابهجایی متقابل بین کروموزومهای ۱۴ و ۱۸ شایع است.

حذفها: در تومورهای توپر غیرخون ساز شایع است. مثل حذف نوار ۱۴ کروموزوم ۹۱۳ در رتینوبلاستوم و حذف 17P در اختلال p53..

تقویت ژنی: نوروبلاستومها و سرطان پستان نمونههای تقویت ژنی هستند و HER،MYC-N را به تریب درگیر می کنند.

تغییرات اپی ژنیك (تغییرات قابل برگشت و ارثی در بیان ژن) می توانند موجب ایجاد بدخیمی شوند که نه از طریق جهش بلکه به واسطه متیلاسیون DNA است.

عوامل سرطان زا

این عوامل شامل مواد شیمیایی، انرژی تابشی و عوامل میکروبی هستند که ممکن است هماهنگ با یکدیگریابه طور متوالی عمل کنند.

سرطان زاهای شیمیایی

این مواد ساختار فوق العاده متنوعی داشته و هم فرآوردههای طبیعی و هم فرآوردههای صناعی را شامل می شوند.

نئوپلازى

همه سرطان زاهای شیمیایی الکتروفیل های شدیدا

واکنش گر هستند و با اتمهای غنی از الکترون موجود در

RNA، پروتئین و DNAواکنش میدهند. مواد پیشبر^ه

به تنهایی فعالیت سرطانی کمی دارند اما سرطان زایی

برخی مواد را افزایش می دهند.

عوامل آلکیله کننده و مواد آسیله کننده جزء سرطان زاهای مستقیم هستند. هیدرو کربن های معطر چند حلقه ای، آمین های معطر، آمیدهاو رنگ های آزو، فر آورده های گیاهی میکروبی (مثل آفلاتو کسین)، حشره کشها، آرسنیك و ... جزء مواد پیش سرطان زاهستند.

بنز آنتراسن ٔ در هر جایی استعمال شود باعث سرطان های می شود. وقتی بر روی پوست مالیده شود، سرطانهای پوستی ایجاد می کند اگر زیر پوست تزریق شود، فیبروسارکوم ایجاد می کند. بنزوآپیرن ٔ در ایجاد سرطان ریه در سیگاری ها دخیل هستند. هیدروکربنهای چند حلقهای از چربی حیوانی طی سرخ کردن گوشت نیز ایجاد می شود. آمین های آروماتیك، رنگهای آزو و بتانفتیلامین ٔ میزان بروز سرطان مثانه را در کارگران صنایع رنگ و لاستیك آنیلین افزایش می دهد.

مونواکسیژنازهای وابسته به سیتوکروم P-450 در تولید واسطههای جهشزای بسیاری از مواد سرطانزا دخالت دارند. آسیبپذیری نسبت به سرطانزاهای شیمیایی حداقل تا حدودی به شکل آلل اختصاصی آنزیمهایی که به ارث می رسند، بستگی دارد.

نیتروز آمین ها و نیتروز آمیدها منجر به سرطان معده می شوند. آفلاتوکسین آسپرژیلوس در کپک خشکبار با میزان بروز کارسینوم سلول کبدی در آفریقا و خاور دور همبستگی قوی دارد.

برخی مستقیما اثر سرطان زایی خود را اعمال می کنند اما برخی دیگر تنها پس از تبدیل متابولیك فعال می شوند که به آنها پیش سرطان زا و فرآوردههای نهایی فعال آنها را سرطان زاهای واقعی می گویند.

جهشهای ژن RAS در چندین سرطان ناشی از مواد شیمایی شایع است. آفلاتوکسین منجر به جهش در ژن TP53می شود. برای اینکه مواد شیمیایی جهش زا یا آغازگر مؤثر باشند باید به طور مکرر یا مداوم در معرض پیش بر مربوط قرار گیرند. هر چند اثرات پیش برهای توموری چندگانهاند اما القای تکثیر سلولی جزء جدانشدنی پیش بری تومور است. سلولهایی که ژن RAS آنها بهوسیله مواد آغازگر جهش یافته و فعال شده است، نیازشان به عامل رشد کاهش یافته و ممکن است پاسخدهی کمتری نیز به پیامهای مهارکننده رشد داشته باشند.

تکثیر مداوم سلولی خطر جهش زایی و تغییر شکل نئوپلاستیك را افزایش میدهد. هیپرپلازی اندومتر، بازسازی هپاتوسیتها، تکثیر اپی تلیوم مجاری پستان بر اثر استروژن با پیدایش سرطان مرتبط هستند.

سرطان زایی ناشی از پر توتابی

در بمباران اتمی هیروشیما و ناکازاکی میزان بروز لوکمی، کارسینوم تیروئید، پستان، کولون و ریه افزایش یافت. سرطانهای پاپیلری تیروئید در حدود ۹ درصد کسانی که در کودکی در معرض پرتوتابی سر و گردن قرار گرفتهاند، ایجاد شدهاند.

پرتوها باعث شکستگی کروموزومی، جابه جایی و جهش نقطهای می شوند. پرتو UV طبیعی مشتق از خورشید می تواند باعث ملانوما، کارسینومهای سلولهای سود. سنگفرشی و کارسینومهای سلولهای قاعدههای شود.

- 1 Procarcinogen
- 2 Benzanthracene
- 3 Benzoapyrene
- 4 $-\beta$ -Nophthylamine

5 - Promoter

سرطانهای غیرملانومی پوست با میزان تجمعی کلی تماس با اشعه UV ارتباط دارد. در حالی که ملانومها با تماس شدید و متناوب با این اشعه مرتبط هستند. UV با تشکیل دیمرهای پیریمیدین به DNA آسیب میزند. در مبتلایان به گزرودرماپیگمانتوزوم مکانیسم ترمیم از طریق در آوردن نوکلئوتیدها، معیوب است. V.U عمدتا منجر به جهش در ژن 1753می شود.

سرطان زایی ویروسی و میکروبی

ویروس لوکمی سلولهای T انسانی نوع ۱۰: همانند ویروس HIV به سلولهای T البسانی نوع ۱۰: همانند سلولهای T آلوده از طریق آمیزش جنسی و فرآوردههای خونی و شیردادن منتقل می شود. ژنوم HTLL علاوه بر ژنهای معمول رتروویروس، حاوی یك ناحیه خاص موسوم به PX است. پروتئین TAX محصول این ژن است. این پروتئین منجر به نسخهبرداری از ژن اینترلوکین ۲ و عامل تحریک کننده کلنی گرانولوسیت ماکروفاژ (GM-CSF)می شود و عملکرد چند سرکوبگر تومور را مهار می کند. در ابتدا سلولهای T چند دودمانی تکثیر می یابند، اما سپس با ایجاد جهشهای مختلف جمعیت T تک دودمانی منجر به سرطان می شوند.

پاپیلوماویـروس انسـانی (HPV): انـواع ۱ و ۲ و ۴ و ۷

باعث بروز پاپیلومای خوش خیم (زگیل) می شوند. HPVها در ایجاد و کارسینوم سلولهای سنگفرشی گردن رحم و سرطانهای ناحیه مقعد، فرج و آلت دخیل است. سرطان گردن رحم با HPVهای نوع ۱۶ و ۱۸ در ارتباط است در حالی که زگیلهای تناسلی با انواع ۶ و ۱۸ مرتبط هستند.

استعداد سرطان زایی HPV مربوط به محصولات ۲ ثن موجود در ژنوم ویروسی به نامهای EY و EY است که در نتیجه، ژنهای مهم سرکوبگر تومور به ترتیب $P\Delta Y$

و Rb از بیـن میرونـد و آپوپتـوز مهار میشـود.

ویروس اپستن ـ بار (EBV): در لنفوم بورکیت، بیماری لنفوپرولیفراتیو متعاقب پیوند، لنفوم اولیه CNS در مبتلایان به ایدز، لنفوم هوچکین و کارسینوم نازوفارنکس دخیل است. EBV به نفوسیتهای B گرایش دارد. ژن السکا-۱در این ویروس به صورت انکوژن عمل می کند و از طریق فعال کردن مسیرهای انتقال پیام که فعال شدن سلول B به وسیله مولکول ۲۵۰۰ سطح سلول Bرا تقلید می کنند، تکثیر سلول B را تحریك می کند و از طریق فعال کردن ۲۲ می ویتوز می شود. همچنین با فعال کردن می الم EBNAT باعث روشن شدن چندین با تولید پروتئینی به نام EBNAT باعث روشن شدن چندین با می شود. در مناطق اندمیك وجود همزمان مونونوکلئوز شمیشود. در مناطق اندمیك وجود همزمان مونونوکلئوز عفونی و مالاریا کفایت ایمنی را مختل می کند. فعال شدن MYCباعث از دست رفتن بیش از پیش کنترل رشد می شود.

ویروس هپاتیت B (EBV): ظاهراً اثر سرطانزایی HBV چند عاملی است. نخست EBV از طریق ایجاد آزار سلولی مزمن کبدی و بازسازی توأم با آن این یاختهها را مستعد بروز جهش می سازد. دوم، ژن HBX (در HBV) رشد طبیعی سلولهای آلوده کبدی را از طریق فعال شدن نسخه برداری از چندین ژن کنترل کننده رشد مختل می کند و در نهایت مسیرهای سیتوزولی انتقال پیام روشن می شود. ویروس هپاتیت C نیز قویا با کارسینوم هپاتوسلولار مرتبط است. مرگ گسترده سلولها همراه با بازسازی آنها و مختل شدن تنظیم رشد، عامل مهمی به شمار می رود. HCV حاوی پروتئین کنیست.

هلیکوباکتر پیلوری: عامل زخم پپتیك، کارسینوم معده و لنفوم معده است. منشأ این لنفوم سلولهای B هستند (مالتوما). عفونت هلیکوباکتر منجر به تشکیل سلولهای T واکنش گر نسبت به این ارگانیسم می شود که به نوبه خود سبب تکثیر چند دودمانی سلولهای B می شوند. در

1 - Ηυμαν Τ-Χελλ ευκεμ ω

نئوپلازى

اوایل بیماری ریشه کن کردن هلیکوباکتر از طریق حذف آنتی ژن محرك سلولهای T موجب علاج کامل لنفوم می شود.

در مورد سرطان اپی تلیال معده روند ایجاد بیماری عبارت است از بروز ابتدایی گاستریت مزمن و آتروفی معده ، متاپلازی رودهای و دیس پلازی و در نهایت سرطان.

گونههایی از هلیکوباکتر پیلوری که همراه با کارسینوم معده هستند دارای جزیرههای پاتوژنی هستند که حاوی ژن CagA میباشد.

نكته

 مبتلایان به زخمهای اثنی عشر هیچگاه به کارسینوم معده دچار نمی شوند.

ایمنی تومور

آنتی ژنهای توموری

آنتی ژنهای توموری ۲ دسته هستند: آنتی ژنهای اختصاصی تومور که تنها بر روی یاختههای توموری وجود دارند و آنتی ژنهای مرتبط با تومور که بر روی یاختههای توموری و برخی یاختههای طبیعی وجود دارند. سلولهای T+CD۸ آنقش مهمی در ایمنی تومور دارند. سلولهای TCTL آنتی ژنهای پپتیدی را که به وسیله MHC I آرائه می شوند را شناسایی می کنند.

آنتی ژنهای سرطان بیضه: این آنتی ژنها به وسیله ژنهایی کد می شوند که در تمام بافتهای افراد بزرگسال به غیر از بیضه نهفته هستند. این آنتی ژنها برای تومور اختصاصی هستند. نمونه شاخص این گروه خانواده ژنهای MAGE منحصر

به تومورهای جداگانه نیستند و روی ملانوم، کارسینوم ریه، کبد، معده و مری وجود دارند. سایر آنتی ژنهای مشابه عبارتند از: RAGE, BAGE, GAGE.

آنتیژنهای اختصاصی بافت: پپتیدهای مشتق از پروتئینهای اختصاصی ملانوسیت مثل تیروزیناز، روی ملانوسیتهای طبیعی و ملانوم عرضه می شوند. پس CTLها نه تنها سلولهای ملانومی بلکه ملانوسیت طبیعی را هم تخریب می کنند. از آنجا که ملانین در شبکیه و مغز نیز وجود دارد این گونه ایمنی زایی را باید به دقت مورد توجه قرار دارد.

آنتی ژنهای حاصل از جهش: مثل انکوپروتئین ها و پروتئین های سر کوب گر سرطان هستند. فقط در تومورها یافت می شوند و پپتیدهای آنها نیز فقط در سلول های توموری وجود دارد. آنتی ژنهایی که بیش از حد عرضه می شوند: پروتئین HER2 که در سرطان پستان و تخمدان دچار بروز بیش از حد می شود در این دسته قرار می گیرد.

1:5:

• بروز آنتیژنهای توموری الزاما متفاوت با آنتیژنهای بافتهای دیگر میباشد، چرا که گاهی بروزبیش از حدیا کمتر از حدطبیعی گویای وضعیت سرطان است، همانند افزایش آنتیژن تیروزیناز در ملانوم و CA-CA و CA-۱۹-CA در کارسینوم تخمدان و MUC-در کارسینوم پستان.

آنتی ژنهای ویروسی: این آنتی ژنهای توموری بین تمام تومورهای با منشأ ویروسی مشابه در بیماران مختلف مشترك هستند و اهداف مؤثری برای ایمنی درمانی هستند.

آنتیژنهای انکوفتال (رویانی): مثل آنتیژن کارسینوامبریونیك (CEA) و آلفا ـ فیتوپروتئین در طول

1 - Cytotoxic T Lymphocytes

دوره ویان زایی عرضه می شوند اما در بافت بالغ طبیعی وجود ندارند.

آنتی ژنهای اختصاصی تمایز: عمدتا به عنوان نشانگرهای تشخیصی نوع سلولی که دچار تغییر شکل شده است، مورد استفاده قرار می گیرند. مثل PSA که بر روی اپی تلیوم خوش خیم و بدخیم پروستات بروز می کنند و نیز CD۲۰ بر روی B سلها در لنفوما نمونه دیگری از این نوع آنتی ژنهاست.

مكانيسمهاىضدتومورى

سلولهای CTL یك نقش حفاظتی ایفا می كنند که عمدتا علیه نئوپلاسههای مرتبط با ویروس است. در برخی از موارد این سلولهای T+CDA به صورت خود به خودی در بدن ایجاد نمی شوند ولی می توان با استفاده از ایمن زایی با سلولهای دندریتیك تحریك شده با أنتی ژن توموری سلولهای مذكور را به وجود آورد.

سلولهای NNK لنفوسیتهایی هستند که قادر به تخریب سلولهای توموری بدون حساس شدن قبلی هستند و خط مقدم دفاع در برابر تومورها هستند و با II-۲ فعال می شوند. سلولی که بیا عدم ارائه IMHC از سلول فعال می گریزد، به وسیله سلول NK منهدم می شود. پروتئینهای NKG۲D گیرندههای به راه اندازنده مهمی به شمار می روند و آنتی ژنهای القا شده به وسیله استرس راکه عمدتا بر روی سلولهای توموری عرضه می شوند شناسایی می کنند. علاوه برلیز مستقیم سلولها، NK می توانند در سیتوتوکسیسیته سلولی وابسته به آنتی بادی نیز مشارکت داشته باشند.

سلولهای T و NK با تولید اینترفرون γ ماکروفاژ را فعال می کنند. ماکروفاژها تومور را از طریق مکانیسههایی مشابه آنهایی که در کشتن میکروب به کار می برند یا از طریق ترشح عامل نکروز تومور (TNF) می کشند.

مکانیسمهای هومورال از طریق دو مکانیسم فعالسازی کمپلمان و القای 2ADCC بهوسیله NK در ایمنی توموری شرکت میکنند. قوی ترین دلیل برای وجود نظارت، افزایش فراوانی سرطان ها در میزبان های دچار کمبود ایمنی است.

افزایش آنتیبادیهای ضد CD۲۰ می تواند در لنفوم غیرهوچکین مفید باشد.

طی پیشروی تومور زیر دودمانهایی که قویا ایمونوژن هستند ممکن است ریشه کن شوند. سلولهای توموری ممکن است اس I MHC بروز ندهند و از حمله TCL بگریزند. گاهی با وجود اینکه سلول تومورال MHC باربروز می دهداما مولکولهای تحریکی مشترك را بروز نمی دهند. این امر سلولهای T را آنرژیك کرده و یا آنها را دستخوش آپوپتوز می کند. بسیاری از عوامل سرطان زا پاسخهای ایمنی میزبان را سر کوب می کنند. TGF که از تومورها ترشح می شود یك سر کوب گر ایمنی است. بروز لیگاند Fas منجر به آپوپتوز سلولهای T می شود. همچنین ارائه آنتی ژنهای سطحی توسط لایه ای اسید سیالیك.

ويژگىهاى بالينى نئوپلازى

علاوه برنگرانی ایجاد شده به وسیله نئوپلاسمهای بدخیم حتی ضایعات خوش خیم ممکن است اثرات نامطلوب بسیاری داشته باشد.

اثرات تومور بر ميزبان

هر دو نوع نئوپلازی خوش خیم و بدخیم ممکن است به علت محلسان، فشار آوردن بر ساختارهای مجاور، اثراتشان بر فعالیت کارکردی از قبیل ساخت هورمون و ایجاد خونریزی و عفونتهای ثانویه هنگام زخم شدن باعث مشکل شوند.

یک آدنوم کوچک هیپوفیزی از نظر جایگاه مهم بوده

2 - Antibody dependent cell cytotoxicity

1 -Natural Killer

نئوپلازى

و غده طبیعی مجاور را تخریب می کند. لیومیوم در جدار سرخرگ کلیوی منجر به ایسکمی و افزایش فشارخون می شود. آدنومها و کارسینومهای برخاسته از سلولهای بتای جزایر لوزالمعده اغلب هیپرانسولینیسم ایجاد می کنند. در یک تومور خوش خیم احتمال بروز عملکردهای افراطی ترشح هورمون از یک تومور بدخیم معادل آن بیشتر است.

کاشکسی سرطان': بیمار سرطانی دچار از دست رفتن پیشرونده چربی بدن و توده لخم بدن می شود که با ضعف شدید، بی اشتهایی و کهخونی همراه است. میان اندازه و دامنه گسترش سرطان و شدت کاشکسی تا اندازه ای همبستگی وجود دارد.

کاهش مصرف غذا به ناهنجاریهای چشایی و کنترل مرکزی اشتها مربوط است. در مبتلایان به سرطان، مصرف کالری اغلب بالاست. TNFاشتها را سرکوب کرده و کنش لیپوپروتئین لیپاز را مهار می کند. هیچ درمان رضایت بخشی به جز رفع علت زمینهای یعنی تومور برای کاشکسی وجود ندارد.

سندرمهای پارانئوپلاستیك: مجموعهای از نشانههای غیر از کاشکسی که در بیماران سرطانی ظاهر شده و نمی توان آنها را به راحتی چه با گسترش موضعی یا دوردست تومور و چه با ساخت هورمونهای ذاتی بافت خاستگاه تومور توجیه کرد، سندرمهای پارانئوپلاستیك نامیده می شوند. آنها ممکن است زود رس تر از تظاهر نئوپلاسم باشند و گاهی کشنده هستند، ممکن است بیماری متاستاتیك را تقلید کنند و باعث سردر گمی در درمان شوند.

شایعترین این سندرمها عبارتند از: هیپرکلسمی، سندرم کوشینگ،اندوکاردیت ترومبوزی غیرباکتریایی. نئوپلاسمهای مرتبط با این سندرمها عبارتند از:

سرطانهای برونکوژنیک و پستان و بدخیمیهای خونی. کارسینوم سلولهای سنگفرشی ریه با تولید پروتئین مرتبط با هورمون پاراتیروئید منجر به هیپرکلسمی می شود. TGF-، استئوکلاستها را فعال می کنند.

نكته

- هیپرکلسمی ناشی از متاستازهای اسکلتی یك سندرم پارانئوپلاستیك نیست.
- در سندرم کوشینگ به صورت پارانئوپلاستیك ACTH بالا می رود.

درجه بندی و مرحله بندی سرطان

در درجهبندی سعی بر این است که برآوردی از تهاجمی بودن یا سطح بدخیمی سرطان بر اساس تمایز سیتولوژیك سلولهای توموری و تعداد میتوزهای موجود در درون تومور به عمل آید. درجه از I تا IV به سمت آنپلازی بیشتر پیش می رود.

مرحلهبندی بر اساس اندازه ضایعه اولیه، دامنه گسترش آن به گرههای لنفی منطقهای و وجود یا فقدان متاستاز استوار است.

دو روش برای مرحلهبندی شامل: ۱-روش TNM که در آن ۲۱تا ۲۴اندازه را توصیف می کند. ۱۰ سات ۳۸ و M۱ و برگیری لنفاوی را توصیف می کند و M۱ و M۱ و جود یا عدم وجود متاستاز را بیان می کند و ۲-روش AJC: سرطان به مراحل صفر تا ۱۷ تقسیم می شود.

^{2 -} Grading

^{3 -}Staging

^{1 -} Cancer Cachexia

كته

 مرحلهبندی در مقایسه با درجهبندی ارزش بالینی اثبات شده بیشتری دارد.

تشخيص أزمايشكاهي سرطان

تشخیص آزمایشگاهی سرطان در اکثر موارد مشکل نیست. دو انتهای خوش خیم و بدخیم مشکلی را ایجاد نمی کنند ولی در میان این دو انتها ناحیه مهمی وجود دارد که باید با احتیاط با آن برخورد شود. مثلاً تغییرات ناشی از پر تودهی در پوست مشابه تغییرات سرطانی است یا برشهای گرفته شده از یك شکستگی در حال التیام می تواند یك استئوسار کوم را تقلید کند.

هنگامی که در آوردن یک ضایعه ممکن نیست باید نمونه برداری کنیم و توجه کنیم که حاشیه ها ممکن است بیان گر ضایعه نباشند و مرکز هم دچار نکروز شده باشد. در روش برش انجمادی یک نمونه به سرعت منجمد شده و برش داده می شود و ارزیابی بافت شناسی در ظرف چند دقیقه امکان پذیر می شود.

مکش تومورها با سوزن ظریف (FNA) مستلزم مکش سلولها از توده و بررسی سیتولوژیك گسترش آن است و در سرطان پستان، تیروئید، گرههای لنفی و غدد بزاقی که قابل لمس هستند و همچنین برای بافتهای عمقی تر مثل کبد و پانکراس و گرههای لنفاوی لگن کاربرد دارد. این روش قابل اعتماد، سودمند و سریع است. گستره سیتولوژیك پاپانیکولا برای کشف کارسینوم گردن رحم در مرحله درجاه کاربرد دارد اما در کارسینوم

اندومتر، کارسینوم برونکوژنیك، تومورهای مثانه و پروستات و کارسینوم معده و سلولهای توموری موجود در مایع مغزی – نخاعی و جنب و مایع مفصلی و مایع شکمی هم به کار رفته است.

ایمونوهیستوشیمی در کنار بافتشناسی بسیار سودمند است. تشخیص سیتوکراتین به کمك آنتیبادی مونوکلونال نشان دار شده منجر به تشخیص کارسینوم تمایز نیافته میشود.

فلوسیتومتری در طبقه بندی لوکمی ها و لنفوم ها کاربرد دارد. در بسیاری از تومورها محتوای DNA (پلوئیدی)، تأثیر زیادی در پیش آگهی دارد.

افزایش سطح سرمی PSA می تواند ناشی از کارسینوم پروستات و یا هیپرپلازی خوش خیم پروستات باشد.

CEA (آنتی ژن کارسینو – امبریونیك) به طور طبیعی در لوزالمعده روده و کبد رویان است اما در کارسینوم کولورکتال، لوزالمعده، معده و پستان و سیروز الکلی، هپاتیت، کولیت اولسراتیو و بیماری کرون دیده می شود. سنجش CEAدر ردیابی موارد عود پس از در آوردن تومور سودمند است.

افزایش α -فیتوپروتئین در سرطان کبد، تراتوکارسینوما و کارسینوم سلولهای رویانی بیضه و تخمدان، سرطان معده و لوزالمعده، سیروز، هپاتیت و حاملگی دیده می شود. CEA، PSA و α فیتوپروتئین هم فاقد ویژگی لازم برای ردیابی سرطان هستند و هم فاقد حساسیت لازم برای این کار.

ردیابی ژنهای گیرنده سلولهای T یا ایمونوگلوبولین بر اساس PCR امکان تمایز میان تکثیرهای تك دودمانی و BCR - و BCR می کند. ردیابی رونوشتهای PCR براساس PCR تشخیص CML را ممکن می سازد. تکنیك دو رگه سازی در جای فلورسان (FISH) جهت

^{6 -} polymerase chain reaction

^{1 -}Excision

^{2 -}Biopsy

^{3 –} Frozen section

^{4 -} Papanicolaou

^{5 –} In situ

نئوپلازي

475

 جهشهای پیامرسان در مقاومت دارویی نقش دارند.

اساس مولکولی سرطان:

- خود کفایی از نظر پیامهای رشد (عوامل رشد،
 گیرندهها، سیکلینها و ...)
- عدم حساسیت به پیامهای مهارکننده رشد (ژن RB، ژن TGF-B، TP۵۳)
 - ا گريزاز آپوپتوز
 - وانایی تکثیر نامحدود
 - ایجاد رگزایی مداوم
- ایتشار رگی و لنفی و متاستاز (انتشار رگی و لنفی و لنفی و لنفی و لانه گزینی سلولهای تومورال)

عوامل سرطانزا:

- سرطان زاهای شیمیایی (عوامل با تأثیر مستقیم)
 و غیرمستقیم)
 - سرطان زایی ناشی از پر توتابی
- سرطانزایی ویروسی و میکروبی (ویروسهای NNAدار، ویروسهای ANAدار و هلیکوباکترپیلوری)

ردیابی جابهجایی به کار می رود. FISH و FISP تقویت انکوژن های PCR و MYC-N را در سرطان پستان و BCR-فروبلاستوم نشان می دهد. ردیابی رونویسی های ABL توسط PCR نشان از بیماری باقی مانده لوسمی میلوئیدی مزمن است.

تعيين توالى ژنوم

اطلاعات به دست آمده از تعیین توالی ژنومی انسان بیانگر این است که جهشهای متنوعی ممکن است در تومورها ایجاد شود که از میان این جهشها به دو دسته مهم می توان اشاره کرد:

۱) آنهایی که در عملکرد طبیعی سلول اختلال ایجاد میکنند (جهشهای هدایت کننده).

۲) آنهایی که تأثیری در عملکرد و فنوتیپ سلول ندارند (جهشهای پیامرسان).

GBS **پاتولسوژی**

پرسشهای فصل ۶

۱- خانم ۴۸ سالهای با تغییر شکل و افزایش ضخامت پوست پستان مراجعه نموده که پزشک این تغییر را به صورت نمای پوست پرتقالی (peaud orange) توصیف کرده است. این نما به احتمال بیشتر در اثر کدام یک از ضایعات زیر ایجاد شده است؟

الف)انفیلتراسیون گرههای لنفی زیر بغل در جریان بیماری لنفوم

ب) آماس حاد چرکی پستان و درگیری پوست ج)انفیلتراسیون سلولهای کارسینوم پستان در اپیدرم (بیماری پاژه)

د)انسداد لنفاتیکهای سطحی در اثر انفیلتراسیون سلولهای کارسینوم پستان

۲- در مورد نوع سرطان ذکر شده و تومور مارکر مربوطه
 کدام عبارت زیر صحیح است؟

(الف Alpha-fetoprotein For carcinoma of breast

(ب) Carcinoembryonic antigen for hepatocellular carcinoma

ج) Alpha-fetoprotein for yolk sac tumor

د) Carcinoembryonic antigen for embryonal carcinoma

۳- مرد ۶۸ سالهای مبتلا به سرطان پروستات با متاستاز وسیع در دو ماه گذشته مبتلا به ضعف و کاهش وزن شدید، کاهش اشتها و آنمی شده است. این حالت ایجاد شده در بیمار (در دو ماه اخیر) بیشتر در ارتباط با کدام یک عوامل زیر است؟

الف) Tumor necrosis factor (TNF)

ب) Tumor -related interleukin-2 (IL-2)

ج) Tumor-related transforming

د) کاهش مصرف غذا در اثر کاهش اشتها

۴- کدام یک از تکنیکها و مشخصات مولکولی مشخص شده با آنها و نوع سرطان (هر سه تواما در یک گزینه) صحیحاست؟

الف) آرایش ژنی (Gene rearrangement) با PCR برای Translocation در سارکوم یووینگ

ب) تکنیک FISH برای Translocation در لنفوم و لوسمی

ج) تکنیک PCR برای مشخص کردن BCR/ABL برای تشخیص و پیش آگاهی سرطان پستان د) تکنیک FISH برای مشخص نمودن FISH برای مشخص نمودن

برای تشخیص و پیش آگاهی لوسمی میلوئید مزمن ۵- کدام یک از موارد زیر به طور غیرمستقیم در ایجاد سرطان اندومتر در افراد چاق موثر است؟

الف) Adiponectin (ب) Estrogen (خ) Leptin (ح) Selenium

۶-در کدامیک از ضایعات زیر، شانس بروز بدخیمی از همه کمتر است؟

الف) هیپر تروفی عضلات مثانه ناشی از انسداد گردن آن ب) متاپلازی اسکوآموس پوشش تنفسی برونش در اثر مصرف سیگار

ج) هیپرپلازی آندومتر در اثر مصرف زیاد هورمون استروژن

د) لوکوپلاکی مخاط دهان در اثر مصرف تنباکو

۷- در بررسی توده بافتی خارج شده از پستان خانم ۳۰ سالهای، پاتولوژیست آن را به عنوان ضایعه نئوپلاستیک متشکل از بافت غددی و همچنین بافت همبندی (هر دو جزء همراه با هم) بدون میتوز و آتیپی سلولی (Atypia) شرح داده است. کدامیک از واژههای زیر برای تشخیص این ضایعه به کار برده می شود؟

نئوپلازى

ج) PSA: Urinary Bladder Carcinoma

د) CEA: Carcinoma of Colon

۱۳- در کدام یک از بیماریهای ذکر شده ذیل افزایش احتمال سرطان به علت اختلال توارثی در پروتئینهای ترمیم کننده DNA نیست؟

- الف) Xeroderma Pigmentosuma
- ب) Familial adenomatous polyposis of colon
- ج) Bloom syndrome
- د) Ataxia telangiectasia

۱۴- کدام یک از سرطانهای زیر به طور محتمل تری به طريق لنفاوي گسترش مي يابد؟

> الف)استئوساركوم ب)أدنوكارسينوم د)استروسيتوم ج)رتينوبلاستوم

۱۵-در پیماری Xeroderma Pigmentosum کدامیک از گروههای ژنی صدمه دیده است؟

الف) ژن های مهار کننده رشد سلولی

ب) ژنهای مربوط به اَپویتوز

ج) ژنهای ترمیم DNA

د) ژنهای تسریع رشد سلولی

۱۶- خانمی ۴۰ ساله با توده قابل لمس در پستان مراجعه نموده است. کدام اقدام تشخیصی زیر به طور شایع تری جهت نمونه گیری انجام می گیرد؟

الف) Fine needle aspiration

د) Excisional biopsy

Frozen section (?

د) Immunocytochemistry (د

۱۷-مهم ترین عامل در پاتوژنز ترومبوز کدامیک از موار دزیر است و در شکل گیری چه نوع ترومبوزی سهم محتمل تری

الف)استاز - ترومبوزهای قلبی شریانی

الف) Fibroadenoma ب) Adenosarcoma ج) Carcinofibroma د) Carcinosarcoma

۸-کدام یک از تومورهای زیر خوش خیم است؟

ب)لنفوم الف)ديس ژرمينوم

د) ملانوم ج) کندروم

۹- بیماری با تودهای در شکم مراجعه نموده است. در بررسی میکروسکوپی، نئوپلاسم مذکور، دستههای سلولهای دوکی شکل با هستههای پلئومورف و میتوز فراوان دیده می شود. در بررسی های اختصاصی مشخص شد سلولهای فوق دارای مار کرهای عضلاتی صافهستند. کدام یک از گزینه های زیر محتمل تر است؟

> الف) توانایی متاستاز از راه لنفاوی ب) فرستادن متاستاز از راه لنفاوی

ج) عدم امکان فرستادن متاستازهای دور دست

د) احتمال یکسان از نظر متاستاز لنفاوی و خونی

۱۰-در بررسی بافت سرطان پستان سلولهای سرطانی را از نظر محصول یک انکوژن رنگ آمیزی کرده اند و اکثر آنها رنگ پذیری شدید در غشای سلول نشان دادهاند. افزایش

بیان کدام یک از ژنهای زیر محتمل تر است؟

الف) ۲-bcl c-myc (ب c-erbB۲ (۵ ج) ۵۳ (ج

11- اگر در اثر عوامل موتاژن آسیب DNA داشته باشیم کدام یک از ژنهای زیر به ترمیم DNA کمک می کند؟

> ب) Rb الف) ۲۵۳ BCL7 (2 APC (ج

۱۲-کدام زوج عبارت زیر در خصوص نوع سرطان و تومور مارکر مربوطه که برای پیگیری و پاسخ به درمان استفاده مى شود صادق است؟

الف) CA 125: Hepatocellular Carcinoma

ب) AFP: Prostate Carcinoma

د)ملانوم ج)پاپيلوم

۲۳-شایع ترین مکانیسم گسترش کارسینومها کدامیک از موارد زیر است؟

> ب) گسترش لنفاتیکی الف)هماتوژنوس ج) از راه CSF د) پری نورال

۲۴- خانم ۶۰ ساله با توده بدخیم پستان، دچار ادم در پوست روی توده شده است. مکانیسم اصلی ادم در این حالت كدام است؟

> ب) نارسایی قلب الف)سندرم نفروتیک د) سيروز كبدى ج)انسداد لنفاوي

۲۵- در بررسی میزان تهاجمی بودن و سیر تومور بدخیم همه گزینه ها مرحله تومور را توصیف می کنند، بجز:

الف) درجه تمايز و ميزان ميتوز

ب) سايز تومور اوليه

ج) میزان گسترش به غدد لنفاوی منطقه

د) وجود متاستاز دور دست

۲۶-در بررسی بافتشناسی توده کبدی نوجوان ۱۵ ساله، سلولهای کبدی بالغ، عروق خونی و مجاری صفراوی تكثير يافته به شكل نامنظم قرار گرفتهاند، كدام گزينه اين ضایعه را توصیف می کند؟

> الف)كوريستوم ب)هامارتوم د)انکوسیتوم ج) تراتوم

۲۷-از دست رفتن عملکرد کدام یک از عوامل زیر که در اکثر کانسرهای ایی تلیال وجود دارد، در مرحله اولیه متاستاز و سست شدن (loosening) سلولهای توموری نقش دارد؟ Collagen type IV (الف VEGF (ب ج) Laminin

د) E-cadherin

ب) جریان خون گردابی – ترومبوزهای وریدی ج) افزایش وضعیت انعقادپذیری – ترومبوزهای وریدی د) آسیب آندوتلیوم – ترومبوزهای قلبی و شریانی

١٨- براي تشخيص منشأ سلولي سرطان هائي كه در مطالعه هیستولوژی روتین تومور با عدم تمایز (Undifferentiated) مشخص شده است کدام یک از تکنیک های زیر استفاده می شود؟

الف) Fine needle aspiration

Frozen section (

Immunocytochemistry (7

د) karyotype

۱۹- ابتلا به کدام یک از ویروسهای زیر احتمال ابتلا به لنفوم راافزایش میدهد؟

> ب) ۸-HHV الف) HBV د) HPV ۲-HTLV (ج

۲۰- خانمي ۳۵ ساله بدون سابقه ديابت به دليل ضعف و احساس سبکی سر، مورد بررسی قرار می گیرد. در ارزیابی آزمایشگاهی قند خون ۴۰ mg/dl است. علامت مزبور، ضايعه پارانئوپلاستيك كدام تومور مي باشد؟

الف) كارسينوم ريه

ب) کارسینوم یانکراس

ج) کارسینوم سلول کبدی

د) کارسینوم پستان

۲۱-بیمار مبتلا به HIV ، با بزرگی غدد لنفاوی و تشخیص لنفوم تحت بررسی است. در تومور (۸; ۱۴) تایید شده است. کدام ویروس در یاتوژنز ضایعه نقش دارد؟

> الف) HCV ب) HPV

د) EBV ج) HTLV

۲۲-کدامیک از تومورهای زیر متاستاز میدهد؟ ب)همانژیوم الف)لييوم https://t.me/Doctor_MIB_iran: عضویت در چنل ما

فصل ۶

نئوپلازي

پاسخنامه فصل ۶

6			
گزينه	سؤال	گزینه	سؤال
ج	10	٥	١
الف	١٦	ج	۲
٥	۱۷	الف	٣
3	١٨	ب	٤
ج	19	ب	٥
ج	۲+	الف	٦
٥	71	الف	٧
٥	۲۲	ج	٨
ب	۲۳	الف	٩
ج	72	٥	1+
الف	70	الف	11
ب	۲٦	٥	١٢
٥	77	ب	۱۳
		ب	18

https://t.me/Doctor_MIB_iran: عضویت در چنل ما

بیماریهای ژنتیکی و بیماریهای کودکان

روزگاری عفونتهای میکروبی به عنوان نمونههایی از اختلالاتی که تماما در اثر عوامل مؤثر محیطی ایجاد می شوند ذکر می شدند، اما امروزه معلوم شده است که تا حد چشمگیری، سرشت ژنتیکی یك فرد پاسخ ایمنی او و استعداد ابتالای وی به عفونتهای میکروبیولوژیك را تحت تأثیر قرار می دهد. ناهنجاری های کروموزومی حداکثر در ۵۰ درصد از جنین هایی که به طور خود به خودی در طی سه ماهه اول سقط می شوند، شناسایی شدهاند. همه، اختلالات ژنتیکی خود را در شیرخوارگی و کودکی نشان نمی دهند و بر عکس بسیاری از بیماری های کودکان خاستگاه ژنتیکی ندارند. اختلالات ارثی از والدین شخص کسب شده و از نسلی به نسل دیگر در گامتها منتقل می شوند و خانوادگی هستند.

اصط لاح مادرزادی صرفا به معنای موجود در بدو تولد است، پس همه بیماری های مادرزادی ژنتیکی نیستند و همه بیماری های ژنتیکی مادرزادی نیستند.

جهش: تغییر دائمی در DNA است. اگر جهش گامتها را درگیر کند به فرزندان منتقل میشود. جهشهای ایجاد شده در سلولهای پیکرهای منجر به

جهشهای نقطهای از جایگزینی یك باز نوكلئوتیدی واحد با یك باز متفاوت ناشی می شوند. که این امر منجر به جایگزینی یك اسیداًمینه به وسیله اسید آمینه دیگر در پروتئین می شود. به این قبیل جهشها، جهشهای بد معنی یا دگر معنی 'گویند. در صورتی که جهش منجر به تبدیل یك کدون اسید آمینه به یك کدون خاتمه شود، به تبدیل یك کدون اسید آمینه به یك کدون خاتمه شود، به

سرطان و مالفرماسیونهای مادرزادی میشود.

جهشهای تغییر قالب زمانی رخمی دهد که اضافه شدن یا حذف یك یا دو جفت باز قالب را تغییر دهد. جهشهای تکرار سه نوکلئوتیدی بیك توالی سه نوکلئوتیدی را تقویت می کنند. تقریبا همه این گونه توالی ها حاوی گوانین (G) و سیتوزین (C) هستند. مثلاً در سندرم X شکننده ۲۵۰ تا ۴۰۰۰ تکراریشت سرهم

آن، جهش بیمعنی^۲ گویند.

- 1 Missense
- 2 Nonsense
- 3 Frameshift mutations
- 4 Trinucleotide repeat mutations
- 5 Fragile X syndrome

توالی CGG در ژنی به نام FMR و جود دارد. در حالی که در افراد طبیعی تعداد تکرارها کم و به طور متوسط ۲۹ عدد است. این گونه توسعه توالیهای سه نوکلئوتیدی از بروز طبیعی ژن FMR-۱ جلوگیری کرده و منجر به عقب ماندگی ذهنی می شود. این گونه جهشها پویا هستند و میزان تقویت در طی گامتزایی افزایش می یابد.

اختلالات مندلي

هر چند بروز ژن معمولاً به صورت غالب یا مغلوب صورت می گیرد اما در برخی موارد هر دو اَلل از یك جفت ژن ممكن است به طور تمام عیار در هتروزیگوتها بروز كند كه به این وضعیت هم غالبی ۱ یا هم توانی می گوییم. MHC و گروه خونی مثال هایی از این نوع توارث هستند.

پلیوتروپی ۲: یك جهش تك ژنی منجر به اثرات فنوتیپی مختلف می شود.

ژنوتیپ یکسان: فنوتیپهای متفاوت.

ناهمگنی ژنتیکی ۳: جهشهای ایجاد شده در چندین جایگاه ژنتیکی صفت واحدی را ایجاد می کنند. فنوتیپهای متفاوت: دارای ژنوتیپهای یکسان.

اختلالات اتوزومي غالب

در حالت هتروزیگوت تظاهر می یابند و دست کم یکی از والدین مبتلا هستند و در هر دو جنس دیده می شود. در صورتی که یک فرد بیمار با فرد سالم از دواج کند نیمی از فرزندان آنها احتمالاً مبتلا می شوند. در صورتی که هیچیك از والدین بیمار نباشند، بیماری ایجاد شده در فرزند مرهون جهش جدید بوده است.

مختلفی در میان افراد بروز یابد، این پدیده را بروز متغیر مینامند. به عنوان مثال، تظاهرات نوروفیبرماتوز نوع ۱ از لکههای قهوهای پوست تا تومورهای متعدد پوستی و تغییر شکلهای استخوانی متغیر است.

غالباً سن ظهور بیماری تأخیر دارد. یک کاهش ۵۰ درصدی در فرآورده طبیعی ژن با بروز علائم مرتبط است.

ویژگیهای بالینی از طریق ٔ و بروز متغیر تعدیل

مى شود. برخى از افراد ژن جهش يافته را به ارث مى برند

امااز نظر فنوتييي طبيعي هستنداين وضعيت را كاهش

نفوذ می نامند. مفهوم نفوذ ۵۰٪ به معنای آن است که ۵۰٪

از افراد حامل ژن صفت را بروز می دهند. حال اگر صفتی

در تمام افراد حامل ژن جهش یافته دیده شود اما به طور

درصدی در فرآورده طبیعی ژن با بروز علائم مرتبط است. سازوکارهای بیوشیمیایی بیماریهای اتوزومی غالب بهتر از همه با توجه به طبیعت جهش و نوع پروتئین متأثر شناخته میشوند. اکثر جهشها منجر به کاهش تولید یك میشوند. در نهایت سبب نبود عملکرد پروتئین غیرفعال آن ژن خواهد شد. اگر جهش، یك پروتئین آنزیمی را تحت تأثیر قرار دهد، افراد هتروزیگوت معمولاً طبیعی هستند. از آنجا که تا ۵۰٪ نقص عملکرد آنزیمی میتواند جبران شود، جهش در ژنهای کد کننده پروتئینهای آنزیمی، الگوی اتوزومی غالب توارث را نشان نمیدهد. در مقابل، دو گروه از پروتئینهای غیرآنزیمی در اختلالات اتوزومی غالب تحت تأثیر قرارهی گیرند:

۱ – آن دسته از پروتئینهایی که در تنظیم مسیرهای متابولیکی پیچیده که تحت تأثیر مهار خود تنظیمی هستند دخالت دارند، مثل گیرندههای غشایی LDL که کمبود ۵۰ درصدی آنها منجر به افزایش ثانویه کلسترول می شود که به نوبه خود، در هتروزیگوتهای مبتلا، فرد را مستعد آترواسکلروز می کند.

- 4 Reduced penetrance
- 5 -Expressivity

- 1 Codominance
- 2 Pleiotropy
- 3 Genetic heterogeneity

بیماریهای ژنتیکی و بیماریهای کودکان

۲ - پروتئینهای ساختمانی کلیدی، مانند کلاژن و اجزای اسکلت سلولی در غشای گویچه قرمز (مانند اسپکترین) که کاهش ۵۰ درصدی آنها سبب یك فنوتیپ غیرطبیعی می شود. در برخی موارد، به ویژه وقتی که ژن زیر واحدی از یك پروتئین مولتی مری را کدمی کند، محصول آلل جهش یافته می تواند با مجموعه ای از مولتی مرهای طبیعی از نظر عملکرد تداخل ایجاد کند. در این حالت، آلل جهش یافته منفی غالب نامیده می شود زیرا عملکرد آلل طبیعی را نیز مختل می کند.

اختلالات اتوزومي مغلوب

بزرگ ترین گروه اختلالات مندلی هستند. برای ابتلا بايـد هـر دو آلل جهـش بيابند. صفـت مربوطه الزامـا والدين را مبتلا نمى سازداحتمال مبتلا بودن خواهر و برادريك چهارم است و اگر فراوانی ژن جهش یافته در جمعیت کم باشد يك ازدواج همخوني منجر به افزايش احتمال بروز اختلال در فرزندان می شود. تظاهرات بیماری معمولاً همگون تر از اتوزومی غالب است. نفوذ اغلب کامل است و ظهور بیماری در اوایل عمر است. اغلب جهش پروتئین های آنزیمی را درگیر میسازد. برحسب محل وقفه واكنش أنزيمي انباشت سوبسترا با تجمع ماده بینابینی همراه است که این مواد می توانند مسیر فرعی را تحریك كرده و منجر به تجمع و افزایش فرآوردههای سمى اين مسيرها شوند. از طرفى نقص يك أنزيم موجب کاهش مقدار فرآورده نهایی آن می شود. کمبود فرآورده قادر نخواهد بود از طريق فيدبك أنزيمهاي دخيل در واکنش را مهار می کند و باز هم موجب تولید بیش از حد مواد بینابینی میشود.

اختلالات وابسته به X

تنها خصلتی که ممکن است روی کروموزوم Y واقع باشد، صفت پر مو شدن گوشهاست. اختلالات وابسته

به X بهوسیله حاملین هتروزیگوت مؤنث عملاً تنها در مردان انتقال می یابد. به علت غیرفعال شدن یکی از کروموزومهای X در زنان در صورتی که آلل طبیعی غیرفعال شوداین امر بروز تمام عیار بیماری مربوطه را در زنان هتروزیگوت امکان پذیر می سازد. یك مرد مبتلا هرگز بیماری را به پسرش منتقل نمی کند اما تمام دخترهای او حامل خواهند بود.

در بیماریهای وابسته به X غالب ۵۰ درصد از فرزندان یک زن هتروزیگوت مبتلا می شوند، یک مرد مبتلا هرگز بیماری را به پسرانش منتقل نمی کند اما همه دخترانش مبتلا خواهند شد مانند: راشیتیسم مقاوم به ویتامین D.

بیماریهای ایجاد شده بهوسیله جهشهای پروتئینهای ساختاری

سندرم مارفان ۲: اختلال اتوزومی غالب بافت همبنداست که فیبریلین ۱ را مبتلامی کند. فیبریلین ۱ به وسیله ژن FBN۱ که برر روی کروموزوم ۲۱ م ۵۵ تار دارد، کدمی شود. بیش از صدجه ش مجزالین ژن را درگیر می کنند. پروتئین فیبریلین ۱ جهش یافته به دلیل جلوگیری از سرهم بندی میکروفیبریلهای طبیعی به صورت یک ژن غالب منفی عمل می کند. تظاهرات بالینی به سه دستگاه مربوط می شوند: استخوان بندی،

چشـــمها و دســتگاه قلبــی ــعروقــی.

ناهنجاری های اسکلتی آشکار ترین ویژگی مارفان هستند و قد و دست و پای بیمار به طور غیر طبیعی دراز و کام، بلند و قوس دار است.

هیپراکستانسیون مفصل، کیفواسکولیوز شدید و پکتوس اکسکاواتوم در سیستم اسکلتی مشاهده می شود. در ونتگی، نیمه در رفتگی دو طرفه عدسی به علت ضعف رباطهای آویزان کننده از ناهنجاری های چشمی مارفان به شمار می آیند.

2 - Marfans Syndrome

1 - dominant negative

قطعه قطعه شدن الاستیك در مدیای آئورت منجر به آنوریسم و شكافته شدن آئورت می شود. دریچههای قلبی بیش از حد متسع شده و دچار رگورژیتاسیون می شوند. مرگ در اثر پارگی آئورت شایع ترین علت مرگ بیماران در هر سنی است.

در بیماران، نقائص پوستی، عضلات اسکلتی و ریهها وجود دارد.

سندرم اهلرز دانلوس ۱: مشکل در ساخت کلاژن است، روش توارث این بیماری به هر دو الگوی اتوزوم غالب و مغلوب نیز به ارث میرسد. بافتهای غنی از کلاژن از قبیل پوست و رباطها و مفاصل بسیار درگیر مى شوند. پوست بيش از حد قابل كش آمدن است و مفاصل دچار افزایش قابلیت حرکت هستند. پوست فوق العاده شکننده است و ترمیم با دشواری بسیار انجام می شود. نقص پایهای در بافت همبند منجر به عوارض وخیم داخلی، شامل پارگی کولون و سرخرگهای بزرگ، شکنندگی چشم، پارگی قرنیه و کنده شدن شبکیه و فتق های دیافراگمی می شود. کمبود آنزیم ليزيل هيدروكسيلاز با كاهش هيدروكسيلاسيون ليزيل با اتصالات متقاطع طبیعی تداخل دارد. این نوع بیماری از انواع اتوزومال مغلوب است. ساخت ناقص كلاژن نوع V نوعی بیماری اتوزومی غالب است. همچنین کاهش تولید كلاژن نوع III نيز به صورت اتوزوم غالب منتقل مي شود.

بیماریهایی که به وسیله جهشهایی در پروتئینهای گیرنده ایجاد می شوند.

هیپرکلسترولمی خانوادگی: بسیار شایع و ا**توزومی** غالب است، جهش در ژن گیرنده یا LDLاست. شیلومیکرونهای جذب شده در روده در مویرگهای ماهیچه و چربی بهوسیله لیپوپروتئین لیپاز اندوتلیال هیدرولیز می شوند و بقایای غنی از کلسترول به وسیله

کبد برداشته می شود. گیرنده یا LDLبه آپوپروتئینهای B-۱۰۰و عمتصل شده و از این رو هم در حمل LDL و هم در حمل یا LDL خالت دارد. وقتی LDL وارد سلول می شود، کلسترول آن برای ساختن غشا به کار می رود و همچنین از طریق مهار فعالیت آنزیم ۳ هیدروکسی ۳ متیل گلوتاریل ۲ کوآنزیم A ردوکتاز ساخت کلسترول را سر کوب می کند و همچنین از طریق فعال کردن آنزیم اسیل کوآ کلسترول اسیل ترانسفراز A منجر به استری شدن و ذخیره کلسترول می شود.

این بیماری به انباشت کلسترول یا LIL در پلاسما منجر می شود، پس به علت کاهش کاتابولیسم و افزایش بیوسنتز سطوح مازادی از کلسترول سرمی ایجاد می شود. کلسترول به وسیله مونوسیتها و جدار عروق برداشته شده و منجر به گزانتومهای پوستی و آترواسکلروز زودرس می شود. در هتروزیگوتها افراد تا بزرگسالی بی نشان باقی می مانند اما در هوموزیگوتها افراد در کودکی دچار گزانتومهای پوستی شده و پیش از ۱۵ سالگی در اثر افزارکتوس میوکارد فوت می کنند.

I جهشها را به ۵ رده تقسیم کردهاند: در رده I گیرنده ساخته نمی شود. در رده II حمل گیرنده از شبکه اندوپII سمی به گلژی مختل می شود. در رده III گیرنده در سطح سلول به طور طبیعی به IDL متصل نمی شود. در رده IV گیرنده پس از اتصال به IDL اندوسیتوز نمی شود. در رده IV گیرنده اندوسیتوز شده در داخل اندوزومها گیر می افتد و گیرنده از IV متصل شده به آن جدا نمی شود.

نكته

- داروی استاتین با مهار HMG-COA ردوکتاز سطح کلسترول پلاسما را کاهش می دهد.
- $_{2}$ -Hydoxy-3-Methylglutaryl(HMG)
- 3 Transferase Acyl CoA Cholesterol Acyl(TACA)

1 - Ehlers-Danlos Syndrome

بیماریهای ژنتیکی و بیماریهای کودکان

بیماریهای ایجاد شده توسط جهشهایی در پروتئینهای آنزیمی

فنيل کتونورى: بيمارى اتوزومي مغلوب است. در اغلب موارد نقص در آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز است. ظرف چند هفته بعداز تولد با افزایش فنیل آلانین خون تکامل مغز مختل می شود. نوزاد ممکن است هرگز قادر به راه رفتن و حرف زدن نباشد. تشنج، کاهش پیگمانتاسیون مو و پوست و اگزما دیده می شود. راه جلوگیری از عوارض، محدود كردن دريافت فنيل آلانين است. روش غربالگرى نوزادان روش گوتری است. درمان با رژیم غذایی پس از رسیدن به بزرگسالی قطع میشود و به دنبال آن هيپرفنيل آلانينمي شديد ايجاد مي شود. فنيل آلانين یا متابولیتهای آن که از جفت عبور کردهاند، اثرات تراتوژنی دارند، از این رو لازم است زنان مبتلا به فنیل کتونوری در دوران بارداری خود، رژیم غذایی بدون فنیل آلانین را رعایت کنند، تا نوزاد آنها دچار عقبماندگی ذهنی و آنومالی نشود (PKUمادرزادی). فرد مبتلا قادر به تولید تیروزین نیست، در نتیجه به جای تیروزین چندین ماده بینابینی تولید می شود که از ادرار و عرق دفع می شود و يك بـوى ماندگى بـه شـيرخوار مىدهد.

اندازه گیری سطوح سرمی فنیل آلانین جهت افتراق هیپرفنیل آلانینمی خوش خیم از PKUضروری است که در نوع خوش خیم میزان کاهش فنیل آلانین هیدروکسیلاز خفیف بوده و اثرات سوء عصبی دیده نمی شود.

در صورتی که PKU ناشی از کمبود دی هیدروپتریدین ردوکتاز باشد بیمار را نمی توان با محدود کردن فنیل آلانین در غذا درمان کرد.

گالاکتوزمی^۲: اختلال اتوزومی مغلوب است و علت آن فقدان آنزیم گالاکتوز ۱- فسفات یوریدیل ترانسفوراز است.

در نتیجه گالاکتوز ۱ فسفات و گالاکتیتول در کبد و طحال و عدسی و کلیه و مغز انباشته می شود.

هپاتومگالی به علت تغییر چرب کبداست. کاتاراکت از دیگر عوارض گالاکتوزمی است. گلیوز و خیز در CNS پدیدار می شود، نوزاد مبتلا از همان بدو تولد رشد نمی کند. استفراغ و اسهال، زردی و هپاتومگالی در همان روزهای اول زندگی مشخص می شوند. ظرف چند هفته کاتاراکت و حداکثر ظرف یك سال عقبماندگی ذهنی پدیدار می شود. به علت تجمع گالاکتوز در کلیه نقل و انتقال اسید آمینه مختل شده و به آمینواسیدوری منجر می شود. سپتی سمی برق آسای ناشی از اشریشیاکولی وجود دارد.

درمان آن حذف گالاکتوز از رژیم غذایی است. اندازهگیری قند احیا کننده غیراز گلوکز در ادرار، اندازهگیری ترانسفراز در سلولهای خونی و آزمون مبتنی بر DNA در آمنیوسیتهای کشت داده شده یا پرزهای کوریونی پیش از تولد از راههای تشخیصی گالاکتوزمی است.

بيماريهاي ذخيرهاي ليزوزومي

در فقدان ارثی یك آنزیم لیزوزومی كاتابولیسم سوبسترای آن ناقص باقی میماند. این بیماریها اتوزومال مغلوب هستند و انباشت مواد غیرمحلول حدواسط عمدتاً در یاختههای دستگاه تك هستهای ـ بیگانه خوار رخمی دهد.

بیماری تی ـ ساکس T: مشخصه آن انباشت گانگلیوزیدها در مغز در نتیجه کمبود آنزیم هگزوز آمینیداز است. در بیماری تی ـ ساکس زیر واحد α آنزیم هگزوز آمینیداز A که برای تجزیه GM۲ ضروری است، جهش می یابد. نورون ها و سلول های گلیال متورم و کف آلود می شوند. یک آرایش فضایی پیچ خورده در لیزوزومها به وجود می آید. تغییرات در سراسر CNS و PNS و اعصاب اتونوم و شبکیه دیده

^{1 -} Guthrie test

^{2 -} Galactosemia

^{3 -} Tay-sachs Disease

می شود. این بیماری در میان یهودیان اشکنازی شایع است. ردیابی این بیماری در جنین یکی از موارد لزوم احتمالی برای سقط درمانی است. نوزاد مبتلا، عقبماندگی ذهنی، کوری و اختلال نورولوژیك دارد و در اوایل کودکی اغلب می میرد.

بیماری نیمان ـ پیك': نوع B,A با كمبود اولیه اسفنگومیلیناز و انباشت اسفنگومیلین معلوم می شود كه در نوع A كمبود اسفنگومیلیناز بسیار شدید بوده و مازاد اسفنگومیلین در نوورن ها و ماكروفاژها تجمع پیدا می كند كه داخل واكوئل ماكروفاژها انباشته شده و نوعی حالت خاصی را ایجاد می كند كه به اجسام راه راه یا گورخری موسوم هستند. همچنین در نوع B اختلالات عصبی وجود ندارد و در حالی كه بزرگی طحال به چشم می خورد و مرگ ظرف ۳ سال اول زندگی رخمی دهد. نوع C به علت جهش در پروتئین NPC۱ كه در انتقال داخل سلولی كلسترول یا لیاند.

بیماری گوشه ۲: توارث اتوزوم مغلوب داشته و به علت نقص گلوکوسربروزیداز ایجاد می شود. گلوکوسربروزیدها به سلولهای بیگانه خوار کبد و طحال و مغز استخوان بلعیده می شوند. این سلولهای بیگانه خوار به صورت دستمال کاغذی چروك شده هستند. در شكل مزمن (نوع I) غیرنورونوپاتیك، درگیری طحال بدون درگیری CNS دیده می شود. هیپراسپلنیسم در کمخونی و لوکوپنی سهم دارد. این نوع با عمر طولانی سازگار است، لوکوپنی سهم دارد. این نوع با عمر طولانی سازگار است، نوع سوم مغز و احشا را درگیر می کند شدیدا کشنده است. نوع سوم مغز و احشا را درگیر می کند و سیر آن حدفاصل دو نوع اول است.

موکوپلی ساکاریدوزها^۳: این بیماری به هفت رده تقسیم می شود. موکوپلی ساکاریدهایی که در بافتها انباشته می شوند شامل درماتان سولفات، هپاران سولفات،

- 1 Niemann-Pick Disease
- 2 Gaucher Disease
- 3 Mucopolysaccharidoses

کراتان سولفات و کوندروایتین سولفات هستند. کبد، طحال، قلب و عروق درگیر می شوند. زمختی اجزای چهره، تیرگی قرنیه، خشکی مفاصل و عقبماندگی ذهنی از نشانههای این بیماری است. تمام این بیماریها به جز بیماری هانتر 3 - که وابسته به X مغلوب است-اتوزومی مغلوب هستند. سندرم هورلر 6 از کمبود 1 -ایدورونیداز ناشی می شود. بیمار ظاهری موسوم به گارگوئیلیسم 3 پیدا میکند. علت اکثر مرگها عوارض قلبی است. درماتان سولفات و هپاران سولفات در فاگوسیتها، فیبروبلاستها و اندوتلیوم و عضله صاف تجمع می یابند. در سندرم هانتر تیرگی قرنیه مشاهده نمی شود این بیماری ناشی موکوپلی ساکاریدها 1 رده به اختصار در اینجا آورده شده است که عبارتند از: موکوپلی ساکارید نوع 1 (سندرم هورلر) و موکوپلی ساکارید نوع 1 (سندرم هاتر).

سندرم هورلر: نقص در کمبود " ـ L - iduronidase سندرم هانتر: نقص در کمبود L - iduronatsulfut در نهایت هر دو سندرم منجر به تجمع دراماتان سولفات و هیاران سولفات می شود.

نكته

- هرچند در دو سندرم فوق، دو نوع آنزیم متفاوت درگیرند ولی یك نوع محصول تجمع می ابد.
 این بدان دلیل است که تجزیه هر دوی این پروداکتها نیازمند حضور هر دوی این آنزیمها
- 4 -Hunter Syndrome
- 5 -Hurler Syndrome
- 6 -Gargoylism

بیماریهای ژنتیکی و بیماریهای کودکان

نقايص انباشت گليكوژن

گلیکوژنوزها: نوع گلیکوژن ذخیره شده، محل درون سلولی آن و توزیع بافتی سلولهای مبتلا بر حسب کمبود آنزیمی خاص متغیر هستند. اکثر گلیکوژنوزها به صورت اتوزومی مغلوب هستند. گلیکوزنوزها به ۳ دسته تقسیم می شوند:

- اشكال كبدى
- اشكال ميوياتيك
- سیماری پومپ (گلیکوزنوز نوع II)

اشکال گبدی: کمبود آنزیمهای کبدی دخیل در متابولیسم گلیکوژن با دو اثر بالینی عمده مرتبط است: بزرگی کبد به علت ذخیره گلیکوژن و هیپوگلیسمی به علت نارسایی تولید گلوکز . کمبود گلوکز ـ ۶ فسفاتاز علت گلیکوژنوز نوع افون ژیرکه) است.

اشکال میوپاتیك: به علت تجمع و عدم مصرف گلیکوژن در عضله، انرژی تولید نمی شود و ماهیچه ها ضعیف خواهند شد و سطح لاکتات خون پس از ورزش افزایش نمی یابد کمبود فسفریلاز ماهیچه ای موجب گلیکوژنوز نوع ۷(مك آردل) می شود.

علت بیماری پومپ (گلیکوژنوز نوع II) کمبود اسید مالتاز لیزوزومی است که با کاردیومگالی همراه است.

بیماریهای ایجاد شده بهوسیله جهشهایی در پروتئینهای تنظیم کننده رشد سلولی

در حدود ۵ درصد سرطانها جهشهای مبتلا کننده برخی ژنهای سرکوبگر تومور در همه سلولهای بدن، حتی سلولهای زایا، وجود دارد و به فرزندان منتقل می شوند.

نوروفیبروماتوز ۱ و ۲: اتوزومی غالب است.

نوروفیبروماتوز نوع I سه ویژگی عمده دارد:

۱-نوروفیبرومهای پوستی متعدد پدیدار می شوند که بیشتر بدون کپسول و نرمند. گاهی حاوی اعصاب پرپیچ

و خم و ضخیم هستند. پوست آن ناحیه هیپرپیگمانته است. در نوروفیبرومها تکثیر تمام اجزای عصب محیطی مشاهده می شود. تومورهای مشابه در امتداد تنه عصبی، دم اسبی، خلف صفاق، اوربیت و... دیده می شود.

۲ـ لکههای شیرقهوه ٔ روی نوروفیبروم قرار دارند که نمونهای از بروز متغیر یك نقص ژنتیکی است.

۳ـهامار تومهای پیگمانته عنبیه موسوم به گرهكهای لیش که مشکلی ایجاد نمی کند و در اثبات تشخیص سودمند هستند. نوروفیبروماتوز می تواند بسیار وخیم باشد. این بیماران در معرض خطر بیشتری از نظر ابتلا به سایر تومورها به ویژه گلیومهای اپتیك، مننژیوم و فئو کروموسیتومها قرار دارند. اغلب بیماران از اسکولیوز، می برند. ژن ۱-NF که روی کروموزوم ۱۷ قرار دارد به می برند. ژن ۱-NF که روی کروموزوم ۱۷ قرار دارد به عنوان یک تنظیم کننده منفی انکوپروتئین RAS عمل می کند. در نوروفیبروماتوز نوع ۲ گرچه بیماران لکههای شیرقهوه دارند ولی ویژگی مشخص کننده این نوع، وجود منزژیومهای متعدد و شوانومهای دوطرفه آکوستیک است. گرهکهای لیش وجود ندارند. ژن درگیر در نوروفیبروماتوز نوع ۲ روی کروموزوم ۲۲ است و حاوی ژن پروتئین مرلین نوع ۲ روی کروموزوم ۲۲ است و حاوی ژن پروتئین مرلین

اختلالاتی که توارث چند عاملی دارند

در این گونه صفات اثر افزایشی دو یا چند ژن با اثر اندك بر آن حاكم بوده اما بهوسیله عوامل مؤثر محیطی غیرژنتیكی تعدیل می شود.

یک اختلال تنها هنگامی آشکار می شود که شمار معینی از ژنهای مجری و نیز تأثیرات محیطی تعدیل کننده درگیر شده باشند.

^{1 -}Cafe -au-Lait Spots

^{2 –}Lische Nodules

خطر بروزیك اختلال چند عاملی به وسیله تعداد ژنهای جهش یافته به ارث رسیده تعیین می شود. میزان عدد اختلال مربوطه برای همه خویشاوندان درجه یك فرد مبتلا یکسان است. خطر عود ناهنجاری فنوتیپی مربوطه در حاملگیهای بعدی به پیامد حاملگیهای قبلی بستگی دارد. دیابت، افزایش فشارخون، نقرس، شیزوفرنی و ... از جمله این گونه بیماری ها هستند.

اختلالات سيتو ژنتيك

کاریوتیپ، بازنمایی عکس برداری شده یك گسترش رنگ آمیزی شده، از مرحله متافاز است. در ۵۰ درصد از سقطهای سه ماهه نخست جنین یك ناهنجاری کروموزومی دارد. در انسان شمار کروموزومی طبیعی ۴۶ است. هر مضرب صحیحی از عدد ۲۳ هاپلوئید، «اوپلوئید» نام دارد. هر عددی که مضرب صحیح عدد ۲۳ نباشد «آناپلوئید» نام دارد و علت آن عدم تفکیك یك جفت کروموزم هومولوگ در میوز اول و یا عدم تفکیك یک جفت کروماتیدهای خواهری در میوز دوم است. اگر این اتفاق در گامتها رخدهد، تخم حاصل از این گامتها یاتری زومیك است یا مونوزومیك. مونوزومی با حیات مغایر است. اما برخی تریزومی ها و مونوزومی کروموزومهای جنسی با حیات مغایر است. اما برخی سازگاری ندارند.

در موزائیسه ^۳دویا چند جمعیت از سلول ها دریك فرد وجود خواهد داشت. موزائیسم در کروموزومهای جنسی شایع است.

گاهی ساختار کروموزوم دچار اشکال می شود مثلاً، جابه جایی ٔبه معنی انتقال قسمتی ازیك کروموزوم به یك کروموزوم دیگر است.

مثلاً (۳۱۹٬۱۴p) (۵ و ۲) بعنی یك جابه جایی متقابل در برگیرنده بازوی بلند کروموزوم ۲ در ناحیه ۳، نوار ۱ و بازوی کوتاه کروموزوم ۵، ناحیه ۱ و نوار ۴ رخداده است. در صورتی که فرد دارای تعداد طبیعی کروموزوم و ماده ژنتیکی کامل باشد خودش مشکلی نخواهد داشت اما گامتهای او ناهنجار خواهند بود. در جابه جایی رابر تسونی شکستگی نزدیك به سانترومر رخمی دهد. جابه جایی قطعات منجر به ایجاد یك کروموزوم بسیار بزرگ و یك کروموزوم بسیار کوچك می شود. معمولاً محصول کوچك از بین می رود و فرد ۴۵ کروموزومی می شود.

ايزوكروموزومها

سانترومر به جای آن که به طور قائم تقسیم شود به طور افقی تقسیم می شود. شایع ترین ایزو کروموزوم، شامل بازوی بلند کروموزوم Xاست. X(Xq).

حذفه: در حذف معمولاً قطعه جدا شده که فاقد سانترومر است هرگز بقا نمی یابد.

وارونگی ۶: دو شکستگی درونی در یك کروموزوم وجود دارد و قطعه پس از تغییر جهت در جای خود قرار می گیرد. کروموزوم حلقوی ، شکلی از حذف است. زیرا قطعاتی از هر دو انتهای کروموزوم حذف می شوند.

در اکثر موارد اختـ لالات کروموزومـی از تغییرات جدید ناشـی میشوند و خطـر عـود در خواهـران و بـرادران پایین اسـت (اسـتثنای این مورد سـندرم داون اسـت).

- 4 Translocation
- 5 Deletion
- 6 Inversion

- 1 Euploid
- 2 Aneuploid
- 3 Mosaicism

بیماریهای ژنتیکی و بیماریهای کودکان

اختلالات سيتوژنتيك درگير كننده اتوزومها

تریزومی ۲۱ (سندرم داون) ۱: کاریوتیپ والدین کاملاً طبیعی است. سن مادر تأثیری قوی بر میزان بروز سندرم داون دارد. گاهی ماده کروموزومی اضافی نه به صورت یک کروموزوم اضافی بلکه به صورت یک جابه جایی بازوی بلند کروموزوم ۲۱ به کروموزوم ۲۲ یا ۱۴ است. حدود یک درصد از مبتلایان به تریزومی ۲۱ موزائیک بوده و مخلوطی از سلولهای ۴۶ و ۴۷ کروموزومی دارند.

چینهای اپی کانتیک و چهره مسطح کاملاً مشخص کننده است. IQ از ۲۵ تا ۵۰ متغیر است، بسیاری از مبتلایان مالفرماسیونهای قلبی دارند که مسئول اکثر مرگ در اوایل کودکی است. خطر پیدایش لوکمیهای حاد افزایش می یابد. در صورتی که فرد بیماری قلبی نداشته باشد می تواند امیدوار باشد که ۳۰ سال عمر کند. در سن بالا اغلب این افراد دچار آلزایمر می شوند. سایر علایم مبتلایان به سندرم داون عبارتند از: طرح ویژه خطوط در کف دستها، تنگی رودهها، فتق نافی، هایپوتونی، افزایش فاصله انگشت اول و دوم پا.

تریزومی ۱۸ (سندرم ادوارد): علایم این تریزومی عبارتند از: پس سربراَمده، عقبماندگی ذهنی، کوچکی فک، پایین قرار گرفتن گوش، گردن کوتاه، روی هم افتادن انگشتان، نقص قلبی، مالفرماسیون کلیوی، محدودیت در ابداکشن مفصل هیپ.

تریزومی ۱۳ (سندرم پاتو):با عقب ماندگی ذهنی، کوچکی مغز، میکروفتالمی، پلیداکتیلی و شکاف کام و لب، نقایص قلبی، فتق نافی و نقص کلیوی مشخص می شود.

سندرم کروموزوم ۱۱ و ۲۲: تظاهرات بالینی آن بیماری مادرزادی قلب، ناهنجاری کام، بدشکلی صورت،

بیماری به کمك روش FISHصورت میپذیرد. اختلالات سیتوژنتیکی در گیر کننده کروموزومی جنسی

تأخير تكاملي، هيپوپلازي تيموس و ضعف ايمني،

هایپوپلازی پاراتیروئید و هیپرکلسمی، هستند. این

تظاهرات بیان گر دو اختلال متفاوت یعنی سندرم دی ژرژ

و سندرم کامی ـ قلبی ـ صورتی هستند. تشخیص این

عدم منافات کاریوتیپ غیرطبیعی در گیر کننده کروموزوم جنسی با حیات به دوعامل مربوط می شود:

I-لیونیزه شدن "کروموزومهای X (نظریه لیون)؛ Y-مقدار ناچیز اطلاعات ژنتیکی حمل شده بهوسیله کروموزوم Y. باربادی Y توده برجسته Y از کروماتین است که در هسته های اینترفازی سلولهای زنان به غشای هسته متصل است. این غیرفعال شدن X در اوایل جنینی و به طور تصادفی رخمی دهد. تمام کروموزومهای X غیر از یکی در همه سلولها غیرفعال می شوند. تنها اطلاعات موجود بر روی کروموزوم Y مربوط به تمایز مذکر است. وجود یک Y بدون استثنا حکم به فنوتیپ مذکر می دهد.

سندرم کلایین فلتیو⁶: دست کیم دو کروموزوم X به همراه یک یا چند Y وجود دارد (اغلب ۲XXY۴). مهمترین علامت آن هایپوگونادیسیم در افراد مذکر است. کروموزوم X اضافی ممکن است خاستگاه پدری یا مادری داشته باشد. بالا بودن سن مادر و سابقه پرتوتابی می تواند با این بیماری مرتبط است، وجود یک تبار ۲۲۶۶ در موزائیک ها معمولاً با بروز یک وضعیت بالینی خفیف تر مرتبط می باشد. در این بیماران اغلب طول کف پا تا استخوان عانه زیاد است. موهای صورت و عانه و بدن کم است و ژینکوماستی به فراوانی دیده می شود.

^{3 -} Lyonization

^{4 -} Barr body

^{5 –} Kline Felter

^{1 -} Down Syndrome

^{2 -} Epicanthic folds

بیضه آتروفی می یابد و سطح تستوسترون سرم پایین تر از حد طبیعی است. این افراد عقیم هستند. علت عقیمی اختلال در اسپرماتوژنز و گاهی آزوسپرمی و هیالینیزه شدن لولههاست. در مقطع بافتشناسی سلولهای لیدیگ بارز هستند. کاهش هوش با شمار کروموزومهای X اضافی همبستگی دارد.

سندرم ترنو ۱: به علت مونوزومی کامل یا نسبی کروموزوم X است (X۴۵). مشخصه آن هایپوگنادیسم اولیه در فرد مؤنث است رشد این افراد کند است، در دوران شیرخوارگی تورم پشت گردن به علت اتساع مجاری لنفاوی وجود دارد که منجر به پردهدار شدن گردن می شود. کوبیتوسوالگوس، پایین بودن خط خلفی رویش موی سر، قفسه سینه سپر مانند و زیادی فاصله نوك پستانها، کام بلند، کلیه نعلی شکل، دریچه آئورت نوك پستانها، کام بلند، کلیه نعلی شکل، دریچه آئورت دولتی و کوآر کتاسیون آئورت از سایر علایم مبتلایان است. افراد دچار آمنوره اولیه هستند و تخمدان آنها فیبری و فاقد هرگونه فولیکول است. نقایص جزئی در پردازش اطلاعات وجود دارد.

برطبق نظریه لیون، اگر تنها یک کروموزوم Xفعال برای پیدایش زنان طبیعی لازم است، نباید انتظار داشته باشیم که افرادی که فقط یک Xدارند علایم خاصی از خود بروز دهند. امروزه معلوم گشته است که کروموزوم X غیرفعال پیش از نخستین تقسیم میوزی به طور انتخابی در سلولهای زایا مجددا فعال می شود. همچنین در بسیاری از سلولهای زنان طبیعی برخی ژنها روی هر دو کروموزوم X فعال هستند.

اختلالات تک ژنی با طرحهای آتیپیک توارث

۱) جهشهای تکرار سه تایی

سندرم X شکننده، هانتینگتون و دیستروفی میوتونیك مثال های این نوع جهش هستند. در هر یك از این بیماری ها تقویت مجموعههایی اختصاصی از سه نو كلئوتید در درون ژن مربوطه كار كرد آن را مختل می سازد.

مشخصه سندرم X شکننده عقبماندگی ذهنی و ناهنجاری کروموزوم Xاست. صورت این افراد دراز فك پایین و گوشها بزرگ است. با وجود اینکه این اختلال نوعی بیماری وابسته به کمغلوب است اما مردان حامل هم وجود دارند که بیماری را از طریق دخترانشان به نوههای مذکر خود منتقل می کنند. نکته جالب توجه این است که در ۵۰ درصد زنان حامل، عقبماندگی ذهنی وجود دارد. اساس مولکولی این بیماری تکرارهای CGG در ناحیه ترجمه نشده ۵ ثن ۱۹۳۱ است. این تکرارها دچار هیپرمتیلاسیون می شوند، در نتیجه نسخهبرداری از ۱۹۳۱ مختل می شود. در حالت طبیعی از این ژن در مغز و بیضه بسیار می شود.

گسترش تکرارها در سندرم X شکننده در حین تخمکزایی رخمیدهد، اما در سایر اختلالات در طی روند اسپرمزایی رخمیدهد.

این گسترش ممکن است نواحی ترجمه نشده، اگزونها، اینترونها و... را درگیر کند و گاهی سنتز پروتئین را سرکوب کندیا منجر به تولید محصولات غیرطبیعی شود.

^{1 -} Turner Syndrome

^{2 -} Coarctation

بیماریهای ژنتیکی و بیماریهای کودکان

۲) بیماری های ایجاد شده بهوسیله جهش ژن های میتوکندریایی

میتوکندری از مادر به ارث می رسد و فقط از طریق جنس مؤنث به نسل بعد منتقل می شود. بیماری نوروپاتی بینایی ارثی لبر 'خود را به صورت از دست رفتن پیشرونده و دو طرفه دید مرکزی و درنهایت کوری نشان می دهد.

۳) نقش پذیری ژنومی۲

امروزه معلوم شده است که در برخی ژنها، تفاوتهای کارکردی میان ژنهای مادری و پدری وجود دارند. این تفاوتها برخاسته از نقش پذیری ژنومی مادری و پدری است که نقش پذیری مادری یعنی خاموش شدن ژن حاصله از مادر و نقش پذیری پدری یعنی خاموش شدن ژن حاصله از پدر. نقش پذیری در تخمك و اسپرم رخمی دهد و به گونه ثابتی به تمام سلول های پیکرهای حاصل از سلول تخم انتقال می یابد.

در سندرم پرادر ـ ویلی که مشخصه آن، عقبماندگی ذهنی، کوتاهی قد، هیپوتونی، چاقی، کوچکی دست و پا و هیپوگنادیسیم است می توان حذف در نوار ۱۲۹ کروموزوم ایک کرد و همواره این کروموزوم ناقص از پدر به ارث رسیده است.

در سندرم آنگلمن ٔ حذف در همین قسمت صورت می گیرد. با این تفاوت که کروموزوم ناقص از مادر به ارث می رسد. مبتلایان به این سندرم از نظر ذهنی عقب مانده اند و دچار تشنج و خنده بی موقع می شوند. به همین دلیل به این بیماری happy pupet syndrome هم می گویند.

در صورتی که هر دو کروموزوم ۱۵ سالم از مادر به ارث برسد، باز هم فرد دچار بیماری پرادرویلی می شود چون

- 1 Lebers Hereditary Optic Neuropatry
- 2 Genomic imprinting
- 3 Prader-willi Syndrome
- 4 Angelman Syndrome

در واقع نوعی نقش پذیری مادری رخداده و ژن حاصله از مادر خاموش شده است و بالعکس (دیزومی تـك والدی).

نكته

• به ارث رسیدن هـر دو کرومـوزوم از یـك والـد بـه «دیزومـی تـك والدی» موسـوم اسـت.

بیماریهای کودکان

بیماری های شیرخوارگی (یعنی سال اول عمر) بالاترین خطر مرگ و میر را ایجاد می کنند. طی این مرحله دوره نوزادی (۴ هفته اول عمر) قطعا پرخطرترین زمان است. بین سنین ۱ سالگی و ۱۵ سالگی آسیبهای ناشی از تصادفات علت اصلی مرگ هستند.

ناهنجارىهاىمادرزادى

ناهنجاری های مادرزادی را می توان به صورت نقص های ساختاری که در بدو تولد وجود دارند، تعریف کرد. اما برخی از آنها تا سنین بالاتر آشکار نمی شوند. این قبیل ناهنجاری ها از علل عمده مرگ و میر شیرخواران هستند.

مالفرماسیونها فطاهایی اولیه در ریختزایی هستند و به علت فر آیند ذاتی غیرطبیعی مربوط به تکامل به وجود می آید. اغلب چندعاملی هستند.

از هم گسیختگیها از تخریب ثانویه یك اندام یا ناحیه ای از بدن که قبلاً از نظر تکامل طبیعی بوده است ناشی می شوند و در نتیجه یك آشفتگی خارجی در روند ریختزایی رخمی دهند مانند قطع شدن اندامها به وسیله نوارهای آمنیوتیك. از هم گسیختگیها توارثپذیر نبوده و از این رو با خطر عود در حاملگیهای بعدی مرتبط نیست.

^{5 -} Malformation

^{6 -} Disruption

از شکل افتادگیها نیز نمایان گریك اختلال خارجی در تكامل هستند و نه یك خطای ذاتی. علت آن تحت فشار قرارگیری متمركزیا فراگیر جنین بهوسیله نیروهای بیومكانیكی غیرطبیعی است. در هفتههای آخر بارداری، رحم برای جنین تنگ می شود با این حال وضعیتهای مادری از قبیل آبستنی اول و رحم كوچك، رحم دو شاخ و لیومیومها، جنینهای چندگانه و الیگوهیدرآمنیوس این كمی جا را تشدید می كند.

توالی ^۲ آنومالی های مادرزادی چندگانه هستند که از اثرات ثانویه یك ناهنجاری متمرکز واحد در اندامزایی ناشی می شوند. برای مثال، نشت مایع آمنیوتیك به علت پارگی آمنیون، نارسایی رحمی ـ جفتی و آژنزی کلیوی در جنین همگی منجر به الیگوهیدر آمنیوس می شود.

الیگوهیدرآمنیوس جنین را تحت فشار قرار میدهد که ممکن است به سندرم یوتر ۳ منتهی شود.

سندرم مالفرماسیون، به وجود چندین نقص که نمی توان آنها را بر اساس یك خطای آغاز کننده متمرکز واحد در ریخت زایی توجیه کرد، گفته می شود.

آژنزی۴ به فقدان کامل یك اندام یا شکل ابتدایی آن گفته می شود. آترزی۵ فقدان یك منفذ مربوط به احشای توخالی است. آپلازی۶ و هیپوپلازی۷ برای بیان تکامل ناکامل یا کمتر از حد طبیعی یك اندام به کار می روند.

علّل ژنتیکی مالفرماسیونها همان مکانیسمهای بیماری ژنتیک هستند. اکثر اختلالات کروموزومی در خلال گامتزایی رخمیدهند و خانوادگی نیستند. توارث

چند عاملی شایع ترین علت ژنتیکی مالفرماسیونهای مادرزادی است.

تأثیرات محیطی از قبیل عفونتهای ویروسی، داروها و پرتوتابی هایی که مادر طی آبستنی در معرض آنها قرار گرفته است باعث بروز مالفرماسیونها می شوند.

سنی از حاملگی که در آن قرارگیری جنین در معرض سرخجه رخمی دهد، خیلی مهم است. مالفورماسیون های قابل انتساب به سرخجه قبل از هفته ۱۶ تکامل رخمیدهند. جنینی که مادر او الکل مصرف میکند مبتلابه کندی رشد قبل و بعداز تولد، ناهنجاری های صورت و اختالالات روانی ـ حرکتی می شود. استعمال سیگار بوسیله زنان باردار منجر به سقطهای خودبه خودی، زایمان زودرس و ناهنجاریهای جفت می شود. هیپرانسولینمی جنین ناشی از هیپرگلایسمی مادر دیابتی سبب ماكروزومي جنين ، ناهنجاري قلبي ، نقايص لوله عصبی می شود. زمان بندی آسیب پیش از تولد اثر مهمی هـم بـر وقـوع و هم بر نـوع مالفرماسـيون ايجـاد شـده دارد. در اوایل دوره رویانی یك عامل آزاررسان یا به آن تعداد از یاختهها که برای ایجاد مرگ و سقط کافی است، آسیب مى رساند يا تنها به تعداد كمى سلول آسيب مى زند كه منجر به عارضه خاصی نمی شود. جنین بین هفته ۳تا۹ رویانی در برابر تراتوژنها بسیار آسیبیذیر است که ماکزیمم این حساسیت در هفته ۴ و ۵ است.

این امکان برای یك عامل تراتوژن مفروض وجود دارد که اگر قرارگیری در معرض اَن در زمانهای مختلفی از حاملگی رخدهـد، مالفرماسـیونهای متفاوتـی را ایجـاد

ژنهایی که ریختزایی را تنظیم میکنند ممکن است هدف تراتوژنها باشند.

- 1 Deformation
- 2 Sequence
- 3 Potter
- 4 Agenesis
- 5 Atresia
- 6 Aplasia
- 7 -Hypoplasia

می شوند. اگر علت IUGR جفتی باشد کندی رشد

متقارن نخواهد بود. على جفتى شامل جفت سرراهي،

کنده شـدن جفـت یا انفارکتوس آن هسـتند. عوامـل مادری

شايعترين علت نقص رشد هستند و شامل پرهاكلامپسي

و افزایش مزمن فشارخون، اعتیاد، الکلیسم و کشیدن

سندرم زجر تنفسي نوزادان

آرام بخشی بیش از حد مادر، آسیب به سر جنین

در طی زایمان، آسپیراسیون خون یا مایع آمنیوتیك و

هایپوکسی درون رحمی از علل ابتلا به سندرم زجر

تنفسی ۳(RDS) است. نام دیگر این بیماری، غشای

هيالين است. ساير عوامل تسهيل كننده عبارتند از: فرزند

پسر، دیابت مادر، سزارین پیش از شروع وضع حمل و حاملگی دو قلو. علت وقوع RDS ناتوانی ریه نارس در ساختن سورفاكتانت كافي است. سورفاكتانت بهوسيله

پنوموسیتهای نوع IIساخته می شود و با نخستین تنفس نوزاد سالم به سرعت سطح آلوئول ها را مي يوشاند

اگر در اثر کمبود سورفاکتانت حبابچهها روی هم

بیفتند شیرخوار برای هر تنفس زحمت زیادی می کشد و

خسته می شود و هایپوکسی به اپی تلیوم و اندو تلیوم اَسیب

مى زند. كورتيكواستروئيدها تشكيل اين ماده را تحريك

می کنند و شرایط استرس آور ترشح کورتیکواستروئیدها

را افزایش می دهند. تیروکسین به طور سینرژیستی با

كورتيكواستروئيدها عمل ميكند، اما انسولين با اين اثر

در این نوزادان ریهها در اندازه طبیعی، سنگین و خالی

از هوا هستند. زير ميكروسكوپ بافت توپر با حبابچههايي

و کشش سطحی را کاهش میدهد.

بیماریهای ژنتیکی و بیماریهای کودکان

سیگار هستند.

عفونتهای حول و حوش تولد

عفونتهای جنین و نوزاد از طریق گردن رحم یا جفت کسب می شود. اغلب عفونت های باکتریال و برخی ویروس ها از طریق ترانس سرویکال جنین را مبتلا مىسازند. عفونت جنيني باالتهاب كوريوآمنيون والتهاب بندناف مرتبط است. روش ترانس سرویکال منجر به پنومونی، سیسیس و مننژیت می شود. عفونتهای خلال جفتی به وسیله ویروسها، انگلها و برخی باکتریها ایجاد می شوند. مهم ترین این عفونت ها TORCH نام دارد. T به معنای توکسوپلاسما، R به معنی سرخجه، C به معنی سیتومگالوویروس Hبه معنی هرپس و O مربوط به ساير ميكروبها از قبيل تريپونما پاليدوم است. تظاهرات بالینی در این عفونتها مشابهند و شامل تب، انسفالیت، هیاتواسیلنومگالی، پنومونی و ... هستند.

شایع ترین علت مرگ و میر نوزادان است و به معنی سن حاملگی کمتر از ۳۷ هفته است. نوزادان پیشرس در برابر بیماری غشای هیالین ، انتروکولیت نکروز دهنده و خونریزی بستر زایا و خونریزی داخل بطنی بسیار آسیب پذیرند.

ممكن است از ناهنجاري هاي جنيني، مادري و جفتي ناشى شود.

اگر علت IUGR علل جنینی باشد، کندی رشد متقارن است. این علل شامل اختلالات کروموزومی مالفرماسیونهای مادرزادی و عفونتهای مادرزادی

پیش رسی و کندی رشد درون رحم

شیرخوارانی که نسبت به سن حاملگی کوچك هستند، دچار کندی رشد درون رحمی می باشند. IUGR

- 3 Respiratory Distress Syndrome
- 1 Prematurity
- 2 -Intrauterine growth retardation)IUGR(

مخالفت ميكند.

که تکامل یافته و روی هم افتاده و خرده ریزه سلولی نکروتیک در برونشیولهای انتهایی و آلوئولها وجود دارد که صورتی رنگ است. پس از چند روز اگر نوزاد زنده بماند، تغییرات ترمیمی شامل تکثیر پنوموسیت IIو فیبروز بینابینی دیده می شود.

درمان با سورفاکتانت طبیعی یا نوتر کیب آئروسل شده صورت می گیرد. اقلیتی از شیرخواران که جان سالم به در می برند دچار عوارض دراز مدت مربوط به نقصهای عصبی ـ تکاملی و بیماری مزمن ریه می شوند. عوارض ریوی خود را به صورت دیس پلازی برونشی، ریوی متاپلازی سنگفرشی، هیپرپلازی اپی تلیوم، فیبروز دور برونشی و اتساع بیش از حد حباب چهای نشان می دهند. مؤثر ترین روش پیشگیری، ممانعت از زایمان پیشرس است. اگر زایمان زودرس اجتناب ناپذیر باشد، تجویز کور تیکواستروئیدها به مادر ممکن است موجب افزایش ساخت سورفاکتانت شود.

انتروكوليت نكروز دهنده

عارضه نوزادان پیشرس است. ایسکمی روده در نتیجه کاهش پرفوزیون فراگیر و یا کاهش جریان خون رودهها از پیش نیازهای آن است. سایر شرایط زمینهساز عبارتند از: کولونیزاسیون باکتریایی روده و تجویز غذایی غیر از شیر مادر.

عموما ایلئوم انتهایی، سکوم، کولون راست را درگیر می کند و قسمت درگیر متسع، شکننده، محتقن و دچار گانگرن می شود. در زیر میکروسکوپ نکروز انعقادی و حبابهای گاز زیر مخاطی بافت گرانولاسیون و فیبروز دیده می شود. مدفوع خونی، اتساع شکم (بهدلیل حضور گاز در داخل روده) و کلاپس جریان خون از علایم بالینی هستند و میزان مرگ و میر بسیار بالاست. اگر نوزاد نمیرد به دلیل فیبروز ایجاد شده در ترمیم، دچار تنگی می شود.

سندرم مرگ ناگهانی شیرخوارا

عبارت است از مرگ ناگهانی و غیرمترقبه یك شیرخوار زیر یك سال که مرگ او پس از انجام کالبدشکافی کامل، بررسی صحنه مرگ و مرور شرح حال بیمار، باز هـم توجیه نشده باقی بماند. اکثر این مرگها بین ۴-۲ ماهگی اتفاق می افتند.

معمولاً مرگ در خواب و بدون هیچگونه تقالای آشکاری رخمیدهد به همین دلیل به این سندرم، مرگ درگهواره گفته میشد. توصیه میشود که در هنگام خواب شیرخواران را به صورت طاقباز قرار دهند. بررسیهای بافت شناختی قربانیان وجود پتشیهای تیموس و احتقان عروق ریوی را تأیید میکند. میوکاردیت کشف نشده، بیماری مادرزادی قلب و یا برونکوپنومونی و کودك آزاری همگی SIDSرا رد میکند. مهمترین تغییرات میکروسکوپی در ساقه مغز (هسته قوسی) مشاهده میشود که این تغییرات عامل بروز هایپوکسی مزمن بوده و یا خود معلول آن هستند. چیزی که معلوم است این است که هنوز علت خاصی برای این سندرم کشف نشده است.

هيدروپس جنيني

این عبارت یك ادم فراگیر جنین است و یك تظاهر شدید از انباشت پیشرونده مایع در طول رشد داخل رحمی است. آنمی همولیتیك ناشی از سازگاری Rhخون مادر جنین شایع ترین علت هیدروپس جنینی است. در هیدروپس فتالیس مشاهده تراوشهای جداگانه جنبی و صفاقی یا تجمع مایع در پشت گردن (هیگروم کیستیك) ناشایع نیست.

 ${\small 1}\>\>\>\> -Sudden\>Infant\>Death\>Syndrome(SIDS)$

بیماریهای ژنتیکی و بیماریهای کودکان

ناسازگاری گروه خونی بین مادر و جنین هنگامی رخمی دهد که جنین آنتی ژنهای گلبول قرمز پدری را که مادر فاقد آن است به ارث می برد. از میان آنتی ژنهای متعدد مهم ترین در نظام Rh، آنتی ژن است. در اواخر بارداری مهم ترین در نظام Rh، آنتی ژن است در اواخر بارداری و یا هنگام زایمان، سلول سرخ جنین ممکن است وارد گردش خون مادر شود در نتیجه، مادر آنتی بادی می سازد که آزادانه از خلال جفت می گذرد. همولیز ایمنی منجر به ایسکمی بافتی، نارسایی قلبی داخل رحمی و ادم می شود. ناسازگاری همزمان ABO مادر را در برابر ایمن سازی اسازگاری همزمان ABO مادر را در برابر ایمن سازی از جفت بگذرد. قرارگیری اولیه در معرض آنتی ژن Rh در معرض آنتی ژن AR در معرض آنتی ژن مهار این فرایند به مادران موجب تشکیل IgM می شود، در نتیجه بیماری AR در حاملگی اول شایع نیست برای مهار این فرایند به مادران مهنی، به فاصله کوتاهی پس از زایمان نوزاد Rh مثبت، گلوبولین ضد D تجویز می کنند.

در نتیجـه مانـع تولید فعالانه آنتیبادی ضد طبهوسـیله بدن مادر میشـود.

بیماری همولیتیك ABO تقریبا در شیرخوارانی با گروه خونی ABO که مادرشان گروه خونی O دارند، رخمی دهد. آنتی بادی های ضد ABI از نوع ABI هستند و از جفت عبور نمی کنند اما برخی زنان گروه خون O دارای ABI انتیژن ABI و ABI هستند.

سندرم ترنر،تری زومی ۲۱ و ۱۸ از دیگر عوامل ایجاد کننده هیدروپس غیرایمنی هستند. عفونت خلال جفتی به وسیله پارو ویروس ۱۹۹هم یك عامل هیدروپس است. این ویروس با ورود به نورموبلاستها مانع بلوغ آنها می شود. به هر حال در آنمی جنینی ایسکمی بافتی همراه با اختلال ثانویه میوکارد و نارسایی گردش خون و نارسایی ثانویه کبد، با از دست رفتن عملکرد سنتتیك کبد و هیپوآلبومینمی منجر به ادم می شود.

در هیدروپس مرتبط به آنمی جنین و جفت هر دو رنگ پریدهاند و کبد و طحال به دلیل نارسایی قلب و احتقان بزرگ شدهاند و در کبد و طحال و کلیه و ریه و حتی قلب مراکز خونسازی دیده می شود. در همولیز وسیع، هیپربیلیروبینمی چشمگیر بوده و موجب آسیب CNSمی شود (کرنیکتروس).

برای تشخیص اگر سلولهای قرمز با آنتیبادی مادری پوشانده شده باشند، آزمون ضدگلوبولین انسانی (کومبس) انجام شده بر روی خون بندناف جنین مثبت خواهد شد. تعویض خون جنین و نوردرمانی از راههای درمانی هستند.

فيبروز كيستيك

یک بیماری اتوزومی مغلوب کشنده است. وجود ترشحات موکوسی چسبناك راههای هوایی و مجاری لوزالمعده را مسدود می کند و منجر به تظاهرات بالینی یعنی عفونتهای عود کننده و مزمن ریوی و نارسایی لوزالمعده می شود. وجود سطح بالای کلرید سدیم در عرق از مشخصات CF است. نقص اولیه در انتقال یونهای کلرید از خلال اپی تلیوم هاست. در غشای سلولها ۲ نوع کانال ای داریم: ۱- آنهایی که از طریق یک مسیر وابسته به CAMPباز می شوند ۲- آنهایی که از طریق بیک مسیر وابسته به کلسیم تنظیم می شوند. در بیماری CF کانال های نوع اول که تنظیم می شوند دچار نقص خلال غیبایی فیبروز کیستیک نامیده می شوند دچار نقص می شوند دچار نقص می شوند دو رنسبت به CD - نفوذنایذیر می شوند.

در مجاری عرق، بازجذب -Clو کاتیون های همراه آن مختل می شود و در راههای هوایی عکس این حالت

^{1 -} Coombs Test

^{2 -} Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator Conductance (CFTR)

رخمی دهد. عدم انتقال CI-به داخل راههای هوایی منجر به افزایش جذب سدیم و آب از فضای هوایی به خون می شود در نتیجه ترشحات چسبناك راههای تنفسی را مسدود می کند و زمینه عفونتهای عود کننده را فراهم می آورد. واکنش التهابی و مفرط نوتروفیلها مستقل از عفونت رخمی دهد. اپی تلیوم مبتلا به CF نسبت به اپی تلیوم طبیعی اکسیژن بیشتری مصرف می کند. باکتری سودوموناس از بیگانه خواری می گریزد. انسداد مجاری پانکراس سبب از بین رفتن عملکرد برون ریز پانکراس می شود.

ناهنجاری لوزالمعده در اکثر بیماران وجود دارد و موسین چسبناك در مجاری تجمع می یابد. گاهی مجاری مسدود می شوند و غدد برون ریز آتروفی می یابند. از دست رفتن ترشح لوزالمعده موجب سوء جذب شدید چربی ها می شود. فقدان ویتامین می شود. ضایعات ریوی وخیم ترین جنبه این بیماری هستند.

احتباس موسین چسبناك و همراهی با عفونت ثانویه منجر به برونشیت مزمن شدید، برونشکتازی و آبسههای ریوی می شوند. استافیلوکوك طلایی و سودوموناس آئروژینوزا دو عامل بیماریزای شایع در این بیماران هستند.

ایلئوس مکونیوم عارضه ناشایعی نیست. گاهی دفع صفرا مختل می شود و با گذشت زمان سیروز صفراوی حادث می شود. مجاری و غدد دستگاه تناسلی مذکر به طور شایع مبتلا می شوند و منجر به آزوسپرمی و عقیمی می شوند.

میانه امید به زندگی این افراد ۳۰ سال است. علایم بالینی می تواند به صورتهای مختلف خود را نشان دهد. این اشکال عبارتند از: ایلئوس مکونیوم، سوء جذب، مدفوع حجیم و بدبو، اتساع شکم، آویتامینوز، A و E

مزمن، پولیپ مکرر بینی و ...

تشخیص CF از طریق بررسی سطح کلر در عرق صورت می گیرد. البته آنالیز ژنها هم روش مؤثری است. درمان CF، نشانهای است. ژن درمانی از راههایی است که می توان در آینده به آن دل بست.

تومورهای دوران کودکی

تومورهای خوش خیم

همانژیومها شایع ترین تومورهای دوران شیرخوارگی هستند. نوع مویرگی نسبت به بزرگسالان پرسلول تر است. در کودکان اکثرا در پوست صورت و سر توده برآمده آبی ـقرمنز ایجاد می کند و اصطلاحا به آنها لکههای شرابی می گویند. همانژیومها در اکثر موارد پسرفت می کنند. اهمیت آنها از نظر زیبایی است. به ندرت ممکن است با سندرمهای فون هیپل ـ لیند و و اشتورگ ـ وبر همراه باشد. لنفانژیومها همتای لنفاوی همانژیوم است. در نواحی عمقی گردن ، زیربخل و مدیاستینوم و یا روی پوست و خلف صفاق مشاهده می شوند. این ضایعات در معمولاً رشد می کنند و در هیگرومهای کیستیک برخلاف لنفانژیوم فضاهای متسع مفروش با اندوتلیوم به چشم نمی خورند و فقط حاوی تجمعات لنف هستند.

تراتوم ساکروکوکسیژآل شایع ترین تومور سلول زایا در کودکان است. برخی از آنها با آنومالیهای مادرزادی عمدتا نقائص روده خلفی و ناحیه کلوآك و نقائص خط وسط مرتبط هستند. ۷۵ درصد تراتومها خوشخیماند و ۱۲ درصد بدخیم بقیه نارسند. انواع خوشخیم در شیرخواران زیر ۴ ماه دیده می شود.

در ادامه به دو یافته تومور مانند که از نظر ریخت شناسی بالینی شباهت زیادی به نئوپلاسم دارنداشاره می کنیم:

1 - Port wine stains

بیماریهای ژنتیکی و بیماریهای کودکان

- ا هامار توم: تزاید بیش از حد طبیعی سلول های یك بافت که در واقع این ضایعه مرز بین بدشکلی و تومور است.
- هتروتوپی یا کوریستوم: به بافت طبیعی که در
 جایگاه فیزیکی غیرطبیعی قرار گرفته اطلاق می شود.
 مثل حضور کلیه در داخل لگن.

تومورهاىبدخيم

بیشتر دستگاه خون ساز بافت عصبی و بافتهای نرم را درگیر می کنند. تکامل غیرطبیعی با القای تومور رابطه نزدیك دارد. بدخیمی های جنینی گرایش به پسرفت و یا تمایز به عناصر بالغ دارند و بسیاری از این بدخیمی ها درمان پذیرند. ظاهر میکروسکوپی این نئوپلاسمها اغلب بدوی است به همین دلیل این تومورها را تومورهای یاخته کوچك گرد و آبی می نامند. این تومورها شامل نوروبلاستوم، لنفوم، رابدومیوسارکوم، سارکوم اوینگ و تومور ویلمز هستند.

نوروبلاستوم: پس از سرطانهای CNSشایعترین تومور توپر دوران کودکی است. ویژگیهای این تومور یسرفت خود به خودی و رسیده شدن خود به خودی یا ناشی از درمان است. خاستگاه آن ستیغ عصبی است و نیمی از آنها در غده آدرنال و نیمی دیگر در عقدههای اتونوم ياراور تبرال هستند. انتقال اتوزومي غالب است. تودههای کوچكتر حدود مشخص دارند اما تودههای بزرگ در اندامهای نزدیك به خود رشد می کنند. سلول ها گردتابیضی هستند و ظاهری بدوی دارند. هستههای بزرگ و پررنگ و سیتوپلاسم کم، روزتهای کاذب هومر رایت از مشخصات این تومور هستند. انولاز اختصاصی نورون و دانههای ترشحی حاوی کاتیکول آمین در سیتوپلاسم از ابزارهای شناسایی این تومور هستند. برخی از تومورها به سمت تمایز پیش می روند. در ابتدا سلول های نمایان گر گانگلیون مشاهده می شود در این حالت به تومور گانگلیونوروبلاستوم گوییم. در صورتی که

سلولهای گانگلیونی بالغ در غیاب نوروبلاستها مشاهده شوند به آن گانگلیونوروم گوییم.

اغلب این تومورها خود را به صورت توده شکمی نشان می دهند. نوروبلاستوم عمدتا به کبد، ریه، استخوان و مغز استخوان متاستاز می دهد و اکثرا کاتیکول آمین تولید می کنند اما افزایش فشارخون در این تومور کمتر از فئو کروموسیتومهاست. تومور اولیه به دو مرحله I و II ردهبندی می شود. در این مراحل تومور به خوبی به درمان جواب می دهد و پسرفت خود به خودی دارد. کودکان زیر یک سال نسبت به کودکان بزرگتر پیش آگهی بهتری دارند. حذف کروموزوم Ip۳۶ و تقویت انکوژن MYCN پیش آگهی بدی دارد.

رتینوبلاستوم: شایعترین تومور بدخیم چشم در کودکان است که در رنج متوسط سنی ۲ سالگی ماکزیمم بروز را دارد. می تواند چند کانونی و دو طرفه باشد و پسرفت خود به خودی دارد. اغلب موارد خانوادگی دو طرفه هستند و فرد مبتلا مستعد ابتلا به استئوسار کوم و تومورهای بافت نرم است. خاستگاه آن عصبی ـ اپیتلیال است و در قسمت خلفی شبکیه ایجاد می شود. ساختارهای روزتی موسوم به روزتهای فلکسنر – وینتر اشتاینر متشکل از خوشههایی از سلولهای استوانهای کوتاه و مکعبی میباشند که دور مجرای داخلی مرکزی هستند. سلولهای تومورال ممکن است از طریق عصب اپتیك به CNS و جمجمه و استخوانهای دیستال و گرههای لنفی متاستاز دهد. علایم بالینی شامل ضعف دید، استرابیسم و وجود ته رنگ سفید در مردمك و درد چشم است. این تومور اگر درمان نشود، کشنده است.

تومور ویلمز ۱ یا نفروبلاستوم: شایع ترین تومور اولیه کلیه در کودکان است در سن ۵-۲ سالگی رخمی دهد.

1 - Wilms Tumor

از دست رفتن ژن سرکوبگر ۱-WT روی کروموزوم از دست رفتن ژن سرکوبگر ۱-WT منجر به ابتلا به این تومور و سندرم ۱۸۹۳ می شود که مشخصات این سندرم آنیریدی'، ناهنجاری تناسلی و عقبماندگی ذهنی است.

مبتلایان به سندرم دنیس دراش که با دیس ژنزی گنادها و ناهنجاری های کلیوی مشخص می شود، بسیار مستعد ابتلا به این تومور هستند. سندرم بکویت ویدمن نیز با تومور ویلمز مرتبط است. این سندرم یک اختلال با نقش پذیری ژنومی است و بروز ناهنجاری در ژنهای پیشبرنده رشد که به صورت طبیعی سرکوب شدهاند سبب هر دو حالت بزرگی اندامها و تومورزایی می شود. تومور غالبا بزرگ، منفرد، محدود، نرم، همگن و

تومور غالبا بزرگ، منفرد، محدود، نرم، همگن و قهوهای است. ترکیب سلولهای بلاستی، داربستی و اپی تلیال مشاهده می شود. تمایز اپی تلیال به شکل لولهها و گلومرول ها نافر جام می باشد بقایای نفروژنیك گاهی در پارانشیم کلیوی مجاور تومور وجود دارند وجود این بقایا نشان می دهد که بیماران در معرض افزایش خطر ابتلا به تومور در کلیه طرف مقابل قرار دارند.

بیشترین شکایات به علت بزرگی تومور است. درمان آن نفرکتومی و شیمی درمانی است و غالبا بیماران به خوبی به درمان پاسخ میدهند

تشخيص بيماريهاي ژنتيكي

مطالعه ژنتیکی میتواند شامل بررسی تمام کروموزومها (آنالیزسیتوژنتیك)نواحی اختصاصی کروموزومی با استفاده از ردیابهای DNA (FISH) و با توالیهای اختصاصی خود DNA (آنالیز مولکولی) باشد.

دورگه سازی درجای فلورسان (FISH)

تعیین کاریوتیپ صرفا برای سلولهای در حال تقسیم قابل استفاده است. قابلیت روش FISH از نظر عدم نیاز به سلولهای در حال تقسم هنگامی که یك تشخیص سریع مورد نیاز است بسیار باارزش می باشد. FISH برای ردیابی ناهنجاریهای عددی کروموزومی حذفهای جزئی و جابهجاییها و آنالیز تقویت ژنی و تعیین محل ژنهای جداشده مناسب است.

FISH را می توان بر روی آمنیوسیتها، پرزهای کوریونی، خون بندناف، لنفوسیتهای خون و مقاطع بافتی انجام داد.

رديابي مولكولي اختلالات ژنتيكي

این شیوه بسیار حساس است. مقادیر اندکی از خون کامل یا حتی خون خشک شده می توانند DNA کافی برای تقویت PCR را تأمین کنند. آزمون های مبتنی بر DNA به یک فرآورده ژنی که ممکن است تنها در برخی سلول های تخصص یافته تولید شود یا به بروز یک ژن که ممکن است در اواخر عمر رخدهد، وابسته نیستند.

تشخیص مستقیم ژنی: دو شکل از تشخیص مستقیم ژنی وجود دارد. یك روش متکی بر این واقعیت است که برخی جهشها محلهای محدودسازی معینی را که روی برخی جهشها محلهای محدودسازی معینی را که روی به وسیله آنزیمهای محدودسازی که توانایی شکستن DNA در این محلها را دارند، شناسایی می شوند. رهیافت دیگر مبتنی بر استفاده از الیگونوکلئوتیدهای اختصاصی آلل است. الگیونوکلئوتید حاوی توالی ژن طبیعی هم با DNA طبیعی و هم با DNA جهش یافته دورگه سازی می کند ولی دو رگه شدن با DNA جهش یافته دورگه سازی می کند ولی دو رگه شدن با DNA جهش یافته دورگه سازی می در با DNA جهش یافته دورگه سازی می در با DNA جهش یافته ناپایدار می در بادی این امر به علت ناجوری جفت بازی واحد مزبور است. تکنیكهای دورگهسازی Southern Blot زیادی از DNA به مقادیر زیادی از DNA ژنومی احتیاج دارند. اما آنالیز

- 1 Aniridia
- 2 Denys-Drash Syndrome
- 3 Beckwith-Wiedemann Syndrome

بیماریهای ژنتیکی و بیماریهای کودکان

PCR که در آن تقویت تصاعدی DNA رخ می دهد، به مقادیر بسیار کمتری از ماده شروع کننده احتیاج دارد. اگر به عنوان ماده شروع کننده از RNA استفاده شود این RNA نخست نسخه برداری معکوس می شود تا PCA به دست آید و سپس از طریق PCR تقویت می شود. به این روش RT-PCR می گویند.

آنالیوز پیوستگی: تشخیص مستقیم ژنی تنها در صورتی ممکن است که ژن جهش یافته و همتای طبیعی ان شناسایی و دودمان بندی شده و توالی های نوکلئوتیدی آن شناسایی و دودمان بندی شده و توالی های نوکلئوتیدی مورد نظر مشخص نیست و یا بیماری چند عاملی است و هیچ ژن منفردی درگیر نمی باشد تشخیص ژنی مستقیم امکان پذیر نیست. در این حالت نشان گرهای جانشین در وردوم که جایگاههای نشانگر نیز نامیده می شوند، مورد استفاده قرار می گیرند. برخی از چند شکلی ها آنزیمهای محدودسازی را متوقف می کنند و یا مکان های شناسایی برای آنها ایجاد می کنند و طول قطعات DNA تولید شده پس از هضم را تغییر می دهند. با استفاده از ردیابها می توان قطعات مختلف را ردیابی کرد.

اصطلاح چند شکلی طولی قطعات محدودسازی (RFLP) به گوناگونی در طول قطعات در افراد مختلف گفته می شود که از چند شکلیهای توالی DNA ناشی می شوند. با اینکه RFLPها معمولاً به نواحی غیرکدکننده ژنوم محدود هستند ولی به علت پیوستگی از شابا ژنهای مسبب بیماری در تشخیص ژنتیکی ارزش بسیار زیادی دارند.

نوع دوم چند شکلی، چندشکلی تك نوكلئوتیدی (SNP)نام دارد. SNPها در سراسر ژنوم یافت می شوند. SNP هم به عنوان یك نشان گر فیزیکی در ژنوم و هم به عنوان یك نشان گر ژنتیکی که انتقال آن را می توان از والد به فرزند پیگیری کرد، مورد استفاده قرار می گیرند.

موارد لزوم أناليز ژنتيكي

آنالیز ژنتیکی پیش از تولد بر روی سلولهای به دست آمده از آمنیوسنتز، پرزهای کوریونی یا خون بندناف انجام می شود. برخی از موارد مهم لزوم این آنالیز عبارتند از:بالا بودن سن مادر، وجود والدی حامل، جابهجایی یا وارونگی، ناهنجاری کروموزومی در فرزندان قبلی، وجود والدی که حامل یك اختلال ژنتیکی وابسته به الاست. آنالیز ژنتیکی پس از تولد بر روی لنفوسیتهای خون و در موارد زیر انجام می شود: وجود آنومالی مادرزادی، عقب ماندگی ذهنی توجیه نشده، شك به آناپلوئیدی و جود یك اتوزوم نامتقارن و ناهنجاری کروموزومهای جنسی و سندرم الا شكننده، ناباروری و سقطهای خود به خودی.

1 – Linkage Analysis

الف) تومور ویلمز ب) نوروبلاستوم ج)رابدومیوسارکوم د) هارماتوم

۵- پسر ۹ ساله ای با عقب ماندگی ذهنی، صورت کشیده و بیضه های بزرگ در معاینه مراجعه کرده است. کدام یک از اختلالات زیر مسئول بروز علایم فوق است؟ الف) تکرار بسیار زیاد توالی CGG

ب)موتاسیون ژنهای میتوکندریایی ج) تریزومی کرموزوم ۲۱

د) ژنومیک imprinting

۶-کودکی باسابقه ایکتر نوزادی مراجعه کرده و در حال حاضر وزن کم، سابقه عفونتهای ریوی مکرر با استافیلوکوک طلایی و مدفوع چرب دارد. کدام یک از آزمایش های زیر را جهت تشخیص بیماری وی پیشنهادمی کنید؟

الف) بیوپسی از روده باریک

ب)بررسي الكتروليتهاي عرق

ج) بیوپسی از ریه

د) سنجش کلر و سدیم خون

۷- آقای ۲۳ ساله با قد نسبتاً بلند به علت نازایی به کلینیک نابراوری مراجعه کرده است. در معاینه کاهش موهای ناحیه تناسلی و زیر بغل و بزرگی سینه ها مشاهده می شود. در بررسی آزمایشگاهی کاهش هورمون تستوسترون در خون مشهود است. کدام یک از کاریوتیپهای زیر با تشخیص احتمالی این بیماری بیشتر مطابقت دارد؟

الف) XY,+18,47

ب) XX,+18,47 (ب

XX, del (22q11,46) (7

XXY/48, XXXY, 47 (د

۸-در بررسی آزمایشگاهی از بیماری که با عفونتهای مکرر مجاری تنفسی مراجعه کرده است، اشکال اولیه در نقل و انتقال یون کلر در سلولهای اییتلیال غدد عرق نشان داده

پرسشهای فصل ۷

۱- کودکی که با وضعیت پا (Breech) به دنیا آمده است.
 دارای صورت صاف، ریههای بسیار کوچک و تغییر شکل
 پاها (Talipes equinovarus) بوده، مدتی پس از تولد
 فوت می نماید. این اختلال مور فوژنز چه نامیده می شود؟

الف) Malformation

- ب) Malformation Syndrome
- رج) Deformation
- د) Sequence

۲-والدین نوجوان ۱۷ ساله مبتلابه سندرم داون (syndrome) از اختلال تهدید کننده حیات که با این اختلال کروموزومی همراه است آگاه گردیده و در پی مشاوره پزشکی برآمدهاند. کدامیک از ضایعات زیر با این اختلال بیشتر همراه بوده و پزشک باید آن را مدنظر داشته باشد؟

الف)استئوساركوماستخوان

ب)لوسمی حاد مگاکاریوسیتی

ج) كارسينوم مدولر تيروئيد

د) أنوريسم براي حلقه ويليس مغز

۳-اختـلال عمـده نوزاد مبتـلا بـه Respiratory) در سندرم دیسترس تنفسی Dysplasia (Distress syndrome) کدامیـک از موارد زیر اسـت؟

- الف) Alveolar Hypoplasia
- ب) Bronchiectasis
- ج) Emphysema
- د) Atelectasis

۴- توموری در کلیه کودکی ۴ ساله یافت شده که متشکل از دستههای سلولی غیر تمایز یافته به علاوه بافت مزانشیمی و نیز توبولهای کوچکی است.میتوز بالاومناطق نکروز وسیع نیز به چشم می خورد. محتمل ترین تشخیص کدام است؟

بیماریهای ژنتیکی و بیماریهای کودکان

شده است. به نظر شما کدام یک از ارگانهای زیر کمتر از بقیه در این بیماری گرفتار می شود؟

الف)ریه ب)مجاری صفراوی

ج) پانکراس د) مجاری ادراری

 ۹- در بررسی میکروسکوپی نمونه معده کودکی، ندولی متشکل از بافت به نظر نرمال پانکراس دیده میشود. کدام یک از تشخیصهای زیر محتمل تر است؟

الف)هامارتوم ب)متاستاز از تومور پانکراس ج) تراتوم د)کوریوستوم

۱۰- کدام زوج عبارات زیر در خصوص بیماری ژنتیک و علامت بالینی بارز که در آن دیده می شود، صدق است؟

الف) Cataract : Phenylketonuria ب) Jaundice : Galactosemia

ج) Muscle crump : Von-Gierke disease

د) Bleeding tendency: Pompe disease

۱۱- نوزادی نارس با دیسترس تنفسی مراجعه کرده و در عرض ۳ روز فوت کرده است. در اتوپسی یک مامبران ائوزینوفیل آلوئولها و آلوئولار داکتها را پوشانده است. مکانیسم ایجاد ضایعه فوق کدام است؟

الف)افزایش کورتیکواستروئیدها

ب) كاهش توليد سورفاكتانت

ج)كوآركتاسيون آئورت زمينهاي

د) عفونت با سايتومگالو ويروس

17- کودکی ۹ ماهه با عقب ماندگی ذهنی شدید، اگزما و کمبود پیگمان پوست و مو مراجعه کرده است. سطح کدام ماده در خون کودک به احتمال بیشتری بالا رفته است؟

الف)سيالين ب)فنيل آلانين ج)گالاكتوز د)اسفنگوميلين

۱۳-کمبوداسفنگومیلیناز سبببروز کدام یک از بیماری های زیر می شود؟

الف) تى ساكس ب) گوشه ج) مو كوپلى ساكاريدوز د) نيمن پيک A

۱۴-ناهنجاری بیوشیمیایی ایجاد کننده سندر ممارفان کدام است؟

> الف)جهش فيبريلين ب) ساخت كلاژن ج)پروتئين نوروفيبرومين د) آدنوزين دِآميناز

۱۵- کدام تشخیص در مورد نمونه ی بافتی از یک ضایعه ریوی که حاوی نواحی از جزایر غضروفی وانشعابات برونشی است مطرح می شود؟

الف)همانژیوم ب)کوریستوم ج)هامارتوم د)کندروم

۱۶- در بررسی بافت شناسی نمونه مغز استخوان بیماری که با بزرگی کبد و طحال، استئوپنی و ضایعات لیتیک استخوانی مراجعه کرده است، سلولهایی با سایز بزرگ و ظاهر شبیه «دستمال کاغذی چروکیده و فاقد واکوئلیزاسیون مشهودهستند.محتمل ترین تشخیص کدام است؟

الف)نیمن پیک ب) گوشه ج) تای ساکس د)موکوپلی ساکاریدوز

۱۷- عارضه کوارکتاسیون آئورت در کدام بیماری ژنتیک شایع تراست؟

الف) سندرم ترنر (Turner)

ب) سندرم داون (Down)

ج) سندرم کلاین فلتر (Klinefelter)

د) سندرم X شکننده (Fragile X syndrome)

۱۸- نوزادی با اولیگوهیدرآمینوس و دارای صورت صاف، پاهای دفرمه، هیپوپلازی ریه و پرزانتاسیون بریچ به دنیا آمده است. کدام یک از ترمهای زیر جهت وی بهتر است؟ الف)مالفورماسیون ب) دیسراپشن ج)دفورماسیون د)سکانس

19- در بیمار مبتلا به تومور ویلمز دو طرفه نمونه هیستوپاتولوژی پارانشیم کلیه در مجاورت تومور، کدامیک از ساختمانهای زیر به طور محتمل تری قابل مشاهده است؟ الف) بقایای نفروژنیک

ب) تودهای کوچک از سلول های فوق کلیه

ج) بافت لنفوئیدی با مراکز زایگر مشخص

د) کانون هایی با دژنراسانس میکزوئیدی

+۲- مردی ۳۰ ساله با بزرگی کبد و طحال مراجعه کرده است. در بررسی بافتی از مغز استخوان بیمار، سلولهای حاوی سیتوپلاسم شبیه دستمال مچاله شده دیده می شود. تشخیص کدام است؟

الف) بیماری گوشه

ب) بیمای تای ساکس

ج)بیماری نیمن پیک

د) بیماری مک آردل

۲۱-دختریک سالهای را به علت کاهش رشد و اشکالات عصبی و حرکتی نزد پزشک می آورند و در معاینه شبکیه نقاط آلبالوئی رنگ در ماکولامشاهده گردید. والدین و خواهر و برادر وی کاملاً سالمندولی یک برادر وی با تابلوی مشابه در سن ۱۸ ماهگی فوت کرد. این اختلال ژنتیکی به احتمال زیاد ناشی از موتاسیون کدام ژن است؟ الف) ژن کدکننده آنزیم لیزوزومی ب) ژن کدکننده آنزیم میتوکندریال ج) ژن رسپتور پروتئینی ج) ژن رسپتور پروتئینی

۲۲-در امتحان میکروسکوپیک یک توده زیر جلدی، ناحیه گردنی کودک ۲ ساله که از هنگام تولد وجود داشته و به تدریج بزرگ شده است، فضاهای کیستیک و غاری مفروش از سلولهای آندو تلیال که توسط تجمعات لنفوئیدی احاطه شده است مشاهده می شود. کدام تشخیص مطرح است؟

الف)همانژیوم کاورنوز ب)لنفوم ج)لنفانژیوم د)همانژیوم دوره شیرخوارگی

۲۳-نوزادی با اسهال چرب، وزن کم و عفونتهای تنفسی مکرر مراجعه کرده است و از نظر بالینی مشکوک به فیبروز کیستیک است. کدام یک از یافتههای زیر را در این کودک انتظار داریم؟

الف) غلظت بالای نمک در عرق ب) کاهش ویسکوزیته تر شحات دستگاه گوارش

ج) تجمع آهن و مس در کبد

د) کاهش ویسکوزیته ترشحات دستگاه تنفسی

ياسخنامه فصل ٧

گزينه	سؤال	گزينه	سؤال
٥	۱۳	٥	١
الف	١٤	ب	۲
ج	10	الف	٣
ب	١٦	الف	٤
الف	17	الف	٥
٥	۱۸	ب	٦
الف	19	٥	٧
الف	۲+	٥	٨
الف	71	٥	٩
ج	۲۲	ب	1+
الف	۲۳	ب	11
		ب	١٢

پاتولوژی بیماریهای محیطی

این فصل به توصیف ضایعاتی می پردازد که عموما ناشی از محیط زیست، عوامل شیمیایی، عوامل فیزیکی، برق، پرتوهای یونیزان و تغذیه ناصحیح است. سالیانه حدود ۱/۵ میلیون نفر بهوسیله این گونه عوامل از بین میروند.

آلودگی محیط زیست

آلودگی هوا

علی رغم اهمیت بسیار زیاد هوا تعداد بسیار زیادی عوامل بیماری زا در آن وجود دارد؛ مثل میکروارگانیسمها. آلودگی های شیمیایی و ذرهای نیز در جوامع صنعتی از گستردگی بالایی برخوردار است.

آلودگی هوای آزاد

معمولاً به صورت ترکیب ناخوشایندی از ذرات و گازهای آلاینده مثل $O_{\tau}, NO_{\tau}, Pb, CO, SO_{\tau}$ و عوامل پنوموکونیوز، این عوامل دست به دست هم داده و حالتی به نام مه دود ۱ ایجاد می کند که در شهرهایی مثل لندن، لوس آنجلس و تهران خفقان ایجاد می کند.

اوزون احتمالاً مشکل سازترین آلاینده هواست، سمیت آن به ایجاد رادیکال آزاد مرتبط است و به مجاری تنفسی آسیب می زند. علاوه بر آن در افراد مبتلا به آسم و آمفیز مسیار زیان آور است.

• ذرات کوچك تر از μ۱۰ س از هر ترکیبی بالاترین خطر را دارند (ذرات بزرگ تر پالایش و ذرات کوچك تر فاگوسیته شدن باعث فعال فاگوسیته شدن باعث فعال شدن ماكروفاژها و ترشح پروتئین التهابی Iα و اندوتلین می شود. نکته قابل توجه این است که اکثر عناصر

1 - Smog

تشکیل دهنده مهدود همین ذرات هستند.

الایندهها علاوه بر اختلال عملکرد ریه، اثرات سمی یکدیگر را نیز تقویت میکنند؛ مثلاً میزان کم اوزون سمی نیست ولی وقتی همراه یك ذره مثل Pb(سرب) قرار بگیرد، اثراتش چندین برابر می شود.

آلودگی هوا در مکانهای بسته

شایعترین ایس آلایندهها دود سیگار است، سایر آلایندهها عبارتند از: CO (مونواکسید کربس) و NO2(دی اکسید نیتروژن) سایر مواد آلوده کننده عبارتند از چوب (اکسیدهای نیتروژن و هیدروکربنهای چند حلقهای)، رادون (خانههای نزدیك نیروگاههای هستهای)، آئروسلهای زیستی (میکروبها مثل عامل بیماری لژیونر و پنومونی).

475

• سندرم «ساختمان بیمار» یک شکل مبهم است که ممکن است ثانویه به آلایندههای هوا باشد و یا صرفایک واکنش به تهویه نامناسب قلمداد شود.

تماس های صنعتی

ترکیبات آلی مثل کلروفورم و سایر CFCها که در رنگها و افشانهها استفاده می شود، ممکن است باعث گیجی، آسیب به دستگاه عصبی مرکزی، اغما و ... شود و برای کبد و کلیه سمی است. هیدروکربنهای چند حلقهای مثل دود چوب و گازهای ناخالص باعث سرطان می شود، مثل سرطان ریه و مثانه. مواد خام پلاستیك (مثل وینیل کلراید) در بروز آنژیوسار کوم کبد نقش دارد.

آلابندههای فلزی

پراگندگی و اشباع برخی آلوده کنندههای فلزی مثل سرب، جیوه، کادمیوم و آرسنیك در محیط سبب بروز عوارض جدی در جامعه انسانی می شود که در اینجا به برخی از آنها اشاره می کنیم.

- **کادمیوم:** حضور در باطریها **عوارض:** آسیب به ریه و کلیه
 - itai-itai:ایجادکننده بیماری
 - جيوه: منبع اصلى ماهي
 - ایجادبیماریمینیماتا آرسنیك:

اشكال سمى:

- اً ارسنیک تری اکسید
 - سديم آرسنيت
- آرسنیکتریکلرید
 - مسموميت باأرسنيك:
- ا حاد: ایجاد مشکلات گوارشی و قلبی و مرگ
 - مزمن: ایجاد مشکلات پوستی

پنوموکونیوزها

اصطلاحی است جهت توصیف واکنش غیرنئوپلاستیک ریه در برابر استنشاق غبارهای کانی. چهار عامل اصلی دارد (در معرض زغال سنگ، سیلیس، پنبه نسوز (آزبست) و برلیوم). بیماری زایی آنها به اندازه، شکل، حلالیت و واکنش پذیری ذرات بستگی دارد. ذرات mm ۱-۵ mm خطرناك ترین اندازهها هستند. زغال سنگ معمولاً بی اثر است و واکنش جزئی می دهد؛ ولی سایر مواد مثل بریلیوم واکنش شدیدتری می دهند. این مواد یا ایجاد مواد سمی، فیبروژنیك و التهابی حاد و واسطه سیتوکینهای مربوط باعث فیبروز ریه و کیسههای هوایی می شود.

1 - Chlorofluorocarbon

پاتولوژی بیماریهای محیطی

سایر پاتوژنیسیتهها عبارتند از: ۱) ریشههای آزاد واکنش دهنده، ۲) عوامل کموتاکسی مثل LTB۶,IL۸ و ۳NF عوامل فیبرینوژنیک مثل ۱LNو ۳NF.

نكته

- مواد جذب شده از راه رگهای لنفاوی به عقدهها رفته و پاسخ ایمنی ایجاد می کند و باعث گسترش واکنش موضعی می شود.
- نکته: مصرف سیگار و سایر اسموكها این اثر را (مخصوصا با آزبستوز) افزایش می دهد.

ينوموكونيوز كارگران زغال سنگ

طیف یافته های ریوی در کارگران، گسترده و از آنتراکوز بی نشانه (تجمع بدون واکنش)، پنوموکونیوز ساده یا CWP (انباشت در ماکروفاژها با اختلال کارکردی کم یا بدون اختلال) تا پنوموکونیوز با فیبروز پیشرونده ۲ (PMF) (ریه دچار اختلال اساسی می شود) تغییر می کند. بر اساس ریخت شناسی، این عارضه به ۴ نوع اصلی تقسیم می شود.

- آنتراکوز ریوی که حتی در شهرنشینان معمولی و مصرف کننده دخانیات دیده می شود. این ذرات بهوسیله ماکروفاژها بلعیده و عموما در امتداد برونش و ناف ریه انباشته می شوند. حتی در رگهای لنفی و عقدههای لنفی ریوی نیز قابل مشاهده است.
- CWP ساده (گرهكهای ذغالسنگ) این ماكول (حاوی ماكروفاژهای مملو از غبار است، اكثرا لوبهای فوقانی ریه را درگیر می كند و در نهایت می تواند آمفیزم مركزی لوبولی بدهد.
- 1 Cool Workers Pneumoconiosis
- 2 Progressive Massive Fibrosis

● CWP عارضه دار (PMF) که بر اساس زمینه سازی CWP ساده و پس از گذشت سالها اتفاق می افتد. مشخصه های آن جوشگاه های سیاه شده ای است که از cm ۲ نزرگتر بوده و حتی به ۱۰ cm می رسد. از نظر بافتی این جوشگاه ها حاوی کلاژن متراکم و رنگدانه هستند.

سندرم کاپلان به صورت وجود همزمان روماتوئید آرتریت و پونوموکونیوز تعریف می شود که ضایعات گرهکی موجودنمایانگرنکروزمرکزی استوبه وسیله فیبروبلاستها، پلاسماسلها و ... احاطه می شود. این سندرم در آزبستوز و سیلیکوزنیز دیده می شود.

نكته

• هیچ مدرك قانع كنندهای دال بر اینکه غبار زغال سنگ سبب افزایش استعداد ابتلا به توبر كلوز می شود، وجود ندارد. حتی هیچ گونه افزایشی در میزان شیوع كارسینوم برونكوژنیك نیز دیده نشده است که وجه تمایز CWP این گونه در مقایسه با سیلیس و آزبست به شمار می آید.

آزبستوزيس وسايربيمارىهاى مربوط

آزبست از خانواده سیلیکاتهای هیدراته بلوری است که می تواند باعث عارضه های زیر شود ۱) فیبروز پارانشیمی (آزبستوزیس)؛ ۲) کارسینوم برونکوژنیك؛ ۳) تراوش های جنبی؛ ۴) پلاکهای متمرکز فیبرو؛ ۵) مزوتلیومای بدخیم جنبی و ۶) کارسینوم حنجره.این ماده معمولاً در عایق بندی استفاده می شود و در هوا قابل ردیابی است.

3 - Caplans Syndrome

دو نوع مهم آزبست عبارتند از: سرپانتین (که مصرف بیشتر و خطر کمتر دارند) و آمفیبول (که مصرف کمتر و خطر بیشتر دارند).

علت هم آن است که سرپانتین با ساختار انعطاف پذیر خود و نیز انحلال در آب راحت تر از ریه شسته می شوند. بر خلاف آمفیبول ها که هم صاف تر و هم نامحلول هستند و می توانند در اپی تلیال نفوذ کرده و به بافت بینایینی برسد. گرچه هر دو نوع آن ها فیبروززا هستند و می توانند به عنوان آغازگر تومور عمل کنند.

از نظر مورفولوژی آزبستوز با فیبروز بینابینی منتشر ریوی مشخص میشود. اجسام آزبستوز نسوز به صورت میلههایی دوکی یا تسبیح مانند به رنگ قهوهای مایل به طلایی یا مرکزی نیمهشفاف دیده میشوند. این اجسام متشکل از تارهای آزبست است که با یك ماده پروتئینی حاوی آهن پوشیده میشود. آزبستوز به صورت فیبروز در اطراف برونشیولهای تنفسی و مجاری حبابچهای شروع شده و گسترش می یابد تا همه کیسههای مجاور را درگیر کند و با از شکل افتادن بافت اصلی نمای لانه زنبوری ایجاد می شود. این اتفاقات اغلب در لوب تحتانی ریه قابل میاهده است. با این همه پلاكهای جنبی تظاهر اصلی میامی است.

نكته

- هم کارسینومهای برونکوژنیك و هم مزوتلیومای بدخیم در آزبستوزیس به وجود میآید و خطر ابت لا معمولاً بین ۳ تا ۵ برابر افزایش مییابد.
- سرفههای خلطدار، نارسایی احتقانی قلب و مرگ همچنین سندرم کاپلان در این عارضه دیده می شود.

بريليوزيس

قرارگیری زیاد در معرض غبارهای بریلیوم یا بخارات آنها می تواند باعث پنومونیت حاد شود؛ ولی تماس طولانی و کم با آن باعث ضایعات گرانولوماتوز ریوی و عمومی می شود و به نوعی مانند سار کوئیدوز است. این عارضه بیشتر در صنایع هوا فضا دیده می شود.

بریلیوز مزمن در اثر القای ایمنی سلولی ایجاد می شود این عمل با واسطه MHCII عمل می کند چون بریلیوزیك هاپتن است و به پروتئین ها متصل و ایجاد افزایش حساسیت تأخیری می کند و می تواند ایجاد گرانولوماتوز غیر پنیری در ریه یا ناف آن و با شیوع کمتر در طحال، کبد و کلیه ها شود.

نكته

• بریلیوز مزمن بیمار با تنگی نفس، سرفه و دردهای مفصلی مراجعه می کند. شواهد نشان می دهد که این عارضه با میزان بروز سرطان ارتباط دارد.

دود توتون

توتون به هر شکلش خطرناك است و با همه تبلیغات منفی علیه سیگار ، روند افزایش چشمگیر است. تنها این را بدانید که تعداد افراد سیگاری در جهان در حال حاضر حدود ۱/۵ میلیارد نفر است که مسئول تقریبا ۱۰ درصد مرگهای جهان است. ۳۱ این مرگها را به سرطان ریه نسبت می دهند.

مواد مؤثر بالقوه زیان بار سیگار بسیار زیاد است که مهم ترین آنها عبارتند از: قطران (قیر)، هیدرو کربنهای چند حلقه ای معطر، نیکوتین، فنول و ... که همه سرطان زا هستند. شایع ترین آسیبها عبارتند از: آمفیزم،

پاتولوژی بیماریهای محیطی

برونشیت مزمن و سرطان ریه. عوامل درونی سیگار با تحریک مخاط زایی باعث التهاب و افزایش موکوز، تجمع لوکوسیتها در ریه و افزایش الاستاز و ایجاد آمفیزم و برونشیت می کند. سایر مواد مثل قطران پیشبرندههایی قوی برای سرطان هستند و در کارسینوم برونکوژنیک نقش مستقیم دارند. حتی خطر و استعداد ابتلا به سایر بیماریهای ریوی مثل آزبستوز را ۱۰ برابر بیشتر می کند.

نكته

• میزان خطر پیدایش بیماریها به میزان دود در معرض بستگی دارد که با واحد «پاکت سال» اندازهگیری میشود. سیگار حتی باعث آترواسکلروز و انفارکتوس میوکارد میشود که واکنشهای آن عبارتنداز: تجمع پلاکتی، کاهش میزان O۲ (به علت خرابی ریهها)، افزایش نیاز به O۲ و فیبریلاسیون بطنی.

اثر سیگار به اینجا ختم نمی شود. سیگار کشیدن مادر، (۱) خطر سقطهای خود به خودی؛ (۲) تولد پیش از موعد را افزایش و (۳) باعث کندی رشد داخل رحمی می شود.

نكته

 تنفس دود فرعی سیگار (استنشاق منفعلانه دود سیگار) نیز همان اثرات مخرب را دارد.

آسيب بهوسيله عوامل شيميايي

عوامل شیمیایی معمولاً به صورت استنشاق ، بلع ، تزریق یا جذب پوستی می توانند آسیبرسان باشند. این مواد می توانند دارویی باشند و یا مواد غیردارویی که به صورت عمدی یا سهوی مصرف می شود. اصول زیر در درك مكانیسمهای آسیب شیمیایی اهمیت ویژهای دارد.

۱ مقدار: معمولاً میزان آزار با مقدار رابطه مستقیم دارد. ۲ منیاز به تبدیل متابولیك: برخی مواد ذاتا سمی اند و برخی در متابولیسم بدن به موادی سمی یا سمی تر تبدیل

۳ محل جذب تجمع و دفع: که حداکثر سمیت معمولاً در این مکانهاست؛ مثل اَنتیبیوتیكهای اَمینوگلیکوزیدی در گوش و کلیه.

۴ ـ گوناگونـی فـردی: متابولیسـم برخـی دارو در افراد مختلـف متفاوت است و در برخـی زودتر متابولیزه می شود و اثـر کمتـری دارد.

۵ ـ ظرفیت ماده شیمیایی برای القای ایمنی: که به صورت آنتی ژن یا هاپتن عمل کرده و باعث افزایش حساسیت I و Iآمی شود. مثل پنی سیلین و کمخونی همولیتیك با میانجی گری IgG (برای توضیح بیشتر به فصل ۵ مراجعه کنید).

۶ـانتقال غیر عمدی عفونتها:معمولاً به هنگام مصرف غیر خوراکی برخی داروها رخمی دهد (هپاتیت B و HIV).

آسیبهای واکنشی دارویی ناخواسته '(ADRs)

این واکنشها به اثرات نامطلوب داروهایی که در زمینههای درمانی داده می شوند، گفته می شود. اکثر این داروهای دخیل در واکنشهای ADR مثل ضدنئوپلاسمها بسیار قوی هستند. داروهای ضدبارداری، استامینوفن و آسپیرین، آرام بخشها و غیره نیز به نحوی

^{1 -} Adverse Drug Reactions

در این واکنشها نقش دارند.

داروهای خوراکی ضدبارداری

این مواد شامل دو دسته هستند:

۱ ـ استروژنهای برونزاد که جهت رفع علایم ناراحت کننده یائسگی مورد استفاده قرار می گرفت و در حال حاضر برای جلوگیری از پوکی استخوان استفاده می شود ولی عواقبی نیز دارد که عبارتند از: کارسینوم آندومتر، کارسینوم پستان، ترومبوآمبولی وریدی (مربوط به جهش فاکتور ۵ است). بیماریهای کاردیوواسکولر (انفارکتوس و سکته مغزی) در این مصرف کنندگان افزایش می یابد.

نكته

 به این درمانها «داروی هورمونی جایگزین یا HRT» میگویند.

استروژنها باعث افزایش HDL و پروژسترونها باعث افزایش LDL میشوند.

۲ ـ داروهای خوراکی ضدبارداری (OCP). اثرات جنسی این داروها هنوز مورد بحث است. این داروها همیشه شامل یك استرادیول مصنوعی و ترکیبی از یك پروژستین است. عوامل خطر مدنظر احتمالی عبارتند از: کارسینوم پستان، سرطان دهانه رحم، سرطان تخمدان، ترومبوز و آمبولی، افزایش فشارخون و افزایش خطر بیماریهای قلبی عروقی، آدنوم کبدی و بیماری کیسه صفرا. مصرف این دارو بر سرطان آندومتر اثر مهاری دارد.

استامينوفن

داروی ضددرد و تب بر غیرنسخهای رایج است. معمولاً دارویی بسیار بی خطر است و معمولاً تا ۲۰g همولاً تا و ۲۰ هیچ عارضهای ایجاد نمی کند ولی بیشتر از آن می تواند

باعث نکروز کبدی شود. تهوع، استفراغ، اسهال، شوك، نارسایی کبد به همراه نکروز لوبولی و نیز اَسیب کلیوی و میوکاردی در این بیماران دیده می شود.

أسييرين (اسيداستيلساليسيليك)

معمولاً در اثر مصرف چند قرص ۳۲۵ سزرگسالان به وسیله کودکان و یا مصرف چندین قرص در حد و ۲۰ و برای بزرگسالان کشنده است؛ ولی معمولاً سالیسیلیسم برای اشخاصی که روزانه بیش از ۳۶ آسپیرین مصرف می کنند، پدیدار می شود. سردرد، گیجی، وزوز گوش ٬ فواب آلودگی، تهوع، استفراغ، خونریزش بینی، تشنج و حتی اغما هم در این بیماران دیده می شود.

خونریزی پتشیایی و مخاطی هم دیده می شود (به علت مسدود شدن میر ساخت TXA۲).

أسيب باعوامل سمى غير درماني

در این گروه عواملی مثل سرب و CO، الکل و داروهایی که مورد سوءمصرف قرار می گیرند (مواد مخدر) مورد بحث قرار می گیرد.

سرب

مسمومیت سرب حاد در شرایط نامعمول ایجاد می شود ولی نگرانی ما بیشتر مسمومیت مزمن با سرب است که بیشتر کارشناسان هوای شهرها، خاك و غذا را مهمترین عوامل آلودگی سرب بین جوامع می دانند. البته رنگ پوسته پوسته خانه های قدیمی هم می تواند عاملی برای تجمع سرب شود. در اکثر شهرهای بزرگ سرب از طریق استنشاق وارد و تقریبا همه آن جذب می شود.

سرب جذب شده در استخوان و دندان های در حال رشد انباشته می شود و باعث تداخل در کلسیفیه شدن طبیعی اپی فیزها می شود و در رادیوگرافی ها به صورت

1 -Tinnitus

پاتولوژی بیماریهای محیطی

«خطوط سرب» دیده می شود. این خطوط در انههای مجاور دندان ها نیز دیده می شود ولی به طور کلی اثرات متابولیك سرب عبارتند از: میل ترکیبی بالای سرب برای گروههای سولفیدریل. رقابت کلسیم در استخوان، اختلال انتقال عصبی و تکامل مغزی و آسیب کلیهها. اهداف آناتومیك اصلی سمیت عبارتند از:

- تغییرات خونی که باعث کاهش هم و جایگزینی روی به جای آهن می شود و به نوعی یك کم خونی خفیف همولیتیك میکروسیتی و هیپوکرومیك و منقوط شدن RBC دیده می شود.
- اسیب مغزی که معمولاً در کودکان رخمی دهد مثل اختلالات حسی حرکتی، هوشی و روان شناختی شامل کاهش IQ و نیز نابینایی و روان پریشی است، گرچه تغییرات آناتومیکی معمولاً مشاهده نمی شود. دمیلیناسیون ماده سفید مغزی و مخچهای نیز یك عارضه بسیار شدید مسمومیت با سرب است و می تواند منجر به فلجی ماهیچههای اکستنسور مچ دست و انگشتان دست شود (این ماهیچهها اول تأثیر می پذیرند) و باعث «افتادگی مچ دست» و ندرتا «افتادگی مچ پا» شود.
- ا مجرای گوارشی می تواند متحمل اقولنج سربی ا شود.
- کلیههاممکن است دچار آسیب توبولی پروگزیمال و حتی فیبروز بینابینی و یافتههای به نفع «نقرس عبوس» ۲ شود. خلاصه: حضور در رنگهای سربدار ساختمانی، جذب عمده توسط بافت استخوانی، عوارض عصبی CNS در کرودکان و PNS در بزرگسالان.

اثرات سوء: هیپرپیگمانتاسیون لثهها – جلوگیری از بهبود شکستگی – ایجاد آنمی همولیتیك – ایجاد افتادگی مچ دست و پا – ایجاد بیماری «نقرس سارتونین».

نكته

تشخیص مسمومیت با سرب، کمخونی همراه
 با RBCمنقوط بازوفیل مشخص می شود.

مونوكسيدكربن

این کار بی اثر ، بی رنگ ، بی طعم و بی بو از طریق اکسیداسیون ناقص مواد کربنی حاصل می شود و یکی از علل مرگهای ناشی از سوانح و خودکشی است. دود اگزوز خارج شده از یک دیزل در یک گاراژ در مدت ۵ دقیقه فرد را دچار اغمای کشنده می کند. این کشته شدن به قدری بی سرو صداست که فرد حتی قادر نیست تا به خودش کمك كند.

CO به عنوان یك خفه كننده عمومي عمل مي كند؛ زیرا میل ترکیبیاش با هموگلوبین ۲۰۰ برابر بیشتر از میل ترکیبی ۵۲ با آن است، اشباع ۶۰ تا ۷۰ درصدی هموگلوبین با CO باعث بروز بی هوشی و مرگ می شود. در بیمارانی که رنگ پوستشان روشن است، مسمومیت حادبا وجودیك رنگ آلبالویی فراگیر و مشخص كننده در پوست و غشای مخاطی که ناشی از کربوکسی هموگلوبین است، مشخص می شود. مغز قبل از مرگ خیزدار شده با تغییرات ناشی از هیپوکسی همراه است. مسمومیت مزمن هم در افرادی مثل پلیسهای راهنمایی و رانندگی یا مکانیك های ماشین آلات صنعتی بروز می کنند که ناشی از پایداری کربوکسی هموگلوبین است و باعث تغییرات ایسکمیك وسیع مخصوصا در هسته عدسی می می شود! ۱ _ کبد ۲ _ مجرای گوارشی (گاستریت و زخم معده) CNS_۳ (کمبود تیامین و بیماری ورنیکه کورساکوف) ۴_دسـتگاههای کاردیوواسکولار (کاردیومیوپاتی احتقانی و

افزایش HDL) ۵_لوزالمعده (یانکراتیت حاد).

3 - Lenticular Nuclei

- 1 -Psychosis
- 2 -Saturnine Gout

● کوکائیس یا به قـول امروزیها کـراك از برگهای گیاه کوکا۲ گرفته می شود و آلکالوئیدی است محلول در آب، ولی معمولاً در بازار با ناخالصی فروخته می شود و یکی از اعتیادآور ترین مواد مخدر جهان است. کوکائین یك سرخوشی " شدید می دهد، عطش شدید وابستگی روحی بسیار وحشتناك كه حتی تا چندین سال ممكن تزریق عامل برمی گردد. است دوباره عود كند، از عوارض این ماده است.

وخیم ترین اثرات جانبی جسمی این ماده به صورت مقلـد سـمپاتيك بر دسـتگاه كارديوواسـكولر اسـت و اثر خود را به روش جلوگیری از بازجذب دویامین و ایینفرین و رهاسازی شدید نورایی نفرین اعمال می کند. تاکی کاردی ۴ آبسه و عفونتهای فرصت طلب است. وافزایش فشارخون و شاید ایسکمی میوکارد اثرات ظاهری این داروی مخدر است. علت ایسکمی تنگی عروق کرونر و افزایش تسهیل تجمع پلاکتی و تشکیل ترومبوز است. یعنی با تاکی کاردی نیاز خون قلب بالا می رود. ولی با تنگی عروق خون کمتری به قلب میرسد. سایر عوارض حاد کوکائین به شرح زیر است:

١ ـ تحريك سيستم سمياتيك

۲_آریتمیهای کشنده و انفار کتوس

۳_انفارکتوس مغزی و خونریزی انتراکرانیال

۴_رابدومیولیز (لیز شدن عضلات اسکلتی) که همراه ناراحتی کلیوی است.

گر چه مسمومیت مزمن با این دارو می تواند منجر به عوامل عجیبی شود: مثل سوراخ شدن تیغه بینی، کاهش ظرفیت انتشار ریوی و کاردیومیوپاتی.

هروئین: این ماده از کوکائین نیز خطرناك تر است یک مادہ شبہ افیونی ^۵ بودہ کہ به صورت درون رگی

- 1 Crack
- 2 -Cocca
- 3 Euphoria
- 4 Tachycardia
- 5 Opioid

یا زیرپوستی تجویز می شود و اثرات آن شامل سرخوشی، توهم و آرامبخشی است.

عوامل آزاررسان این ماده به ۱) کنش فارماکولوژیك عامل ؛ ۲) واکنشهای رقیق کننده عامل ؛ ۳) واکنشهای افزایش حساسیت عامل و ۴) عوارض ناشی از سوزن

١ ـ مرگ ناگهاني: ناشي از مصرف بيش از حد كه مکانیسمهایی مثل سرکوب تنفسی، آریتمی و ایست قلبی دارد.

۲_عوارض ریوی: شامل خیز متوسط و شدید آمبولی،

۳_عوارض عفوني: که بسیار شایع اند و عمدتا در یوست، دریچههای قلبی، کبدو ریهها شدیداند. معمولاً در دریچه سه لتی و بهوسیله استافیلوکوك اورئوس اندوکاردیت ایجاد می شود. گرچه برخی قارچها، هیاتیت و ایدز هم در این معتادان بیداد می کند.

۴_درگیری کلیوی ناشایع است و معمولاً به صورت آمیلوئیدوز و گلومرولواسکلروز کانونی به همراه پروتئین یـوری و سـندرم نفروتیك مشـاهده میشـود.

ماری جوآنا ۲ یا (پات ـ Pot) متداول ترین داروی غیرقانونی است که مصرف می شود و از برگ گیاه شاهدانه که حاوی تتراهیدروکانایینول (THC)است، ساخته می شود. گرچه این ماده اعتیاد آور نیست، ولی عوارض جسمی معمولی را به همراه دارد.

- این ماده خاصیت دارویی دارد و می توان از آن در درمان فشار درونی چشم در گلوکوم و تهوع پس از شیمی درمانی استفاده کرد.
- 6 Sedation
- 7 -Marijuana

تلفظ درست این کلمه «ماری وانا» است

پاتولوژی بیماریهای محیطی

٢ _ سـوراخ كننده.

۱ ـ پیامـد کارکـردی در CNS در این دارو از همه بیشـتر است و عموما حرکات هماهنگ را مختل می کند.

۲ ـ ریهها در صورت مصرف استنشاقی این ماده درگیر می شوند و معمولاً به صورت لارنژیت، برونشیت و خس خس و نشانههای شبیه آسم دیده می شود.

٣_باعث تاكي كاردي و افزايش فشارخون مي شود.

۴_ممکن است باعث خرابی کروموزومی و یا جهش در سلولهای سوماتیك و زایا شوند به همین دلیل توصیه می شود که از این ماده در دوران حاملگی اصلا استفاده نشود.

أسيب بهوسيله عوامل فيزيكى

این عوامل به مقولههای زیر تقسیم می شود: ضربه مكانيكي، أسيب حرارتي، أسيب الكتريكي و أسيب ناشي از يرتوها.

ضربهمكانيكي

نوع أسيب به شكل، نحوه برخورد و نوع بافت بستگی دارد. همه بافتهای نرم معمولاً به گونهای یکسان واکنش می دهند که شامل واکنشهای زیر است.

- **سائیدگی**۱: خراشیدن یا مالش که منجر به کنده شدن لايه پوستي سطحي شود.
- **وفتگی**۲: یا کبودشدگی که زخمی است که بهوسیله شیای کند ایجاد می شود و باعث نشت خون به درون بافتها می شود.
- زخم برش یافته ۳: که معمولاً یك وسیله تیز ایجاد می شود و رگهای خونی به وضوح آسیب می بیند. زخم سوراخ شده ً: معمولاً بهوسيله يك وسيله (باریک و دراز ایجاد می شودو دو مدل دارد: ۱-نافذ و

آسیب حرارتی

زخم گلوله نیز شکل خاصی از زخم سوراخ شده است.

بهوسیله اعمال نیرو با یك جسم كند ایجاد می شود.

پارگی^۵: یك شـ كاف یا كشـیدگی مخرب بافتی كه

یکی از فراوان ترین علل آسیب مکانیکی تصادف

وسیله نقلیه است که در اثر برخورد راننده به وسایل

داخل خودرو پرت شـدن راننـده بـه بيـرون و در دام افتادن

سرنشینان در وسیله نقلیه در حال سوختن است.

سوختگی های حرارتی

اکثر مرگ و میر ناشی از سوختگی در کودکان دیده می شود. اهمیت بالینی سوختگی به عوامل مهمی همچون ۱ ـ عمق سوختگی ۲ ـ درصد سطح درگیر ۳ وجود آسیب داخلی در اثر استنشاق بخارهای داغ و سمی ۴ ـ سرعت درمان بستگی دارد و بر اساس ضخامت سوختگی آن را به ۴ نوع درجه سوم و چهارم (تخریب کل درم و اپیدرم و خرابی ضمائم پوستی). دوم (تخریب اپی درم و درم سطحی) و اول (فقط درگیری اپی تلیال) تقسیم می کنند. در سوختگی های عمیق تمام ضخامت سفید، خشك و بیحس میشود ولی سوختگیهای جزئی خالدار و حاوی تاول بوده و دردناك است. هرگونه سوختگی بیشتر از ۵۰ درصد سطح تمام بدن کشنده است و اگر از ۲۰ درصد تجاوز کند، احتمال شوك (به علت از دست دادن آب بدن) وجود دارد. نارسایی تنفسی در بیمارانی که بخارهای سمی و محلول در چربی مثل اکسید نیترو (حاصل سوختن پلاستیك) را تنفس كردند و نیز پنومونیت دیده مى شود. همچنين بافت سوخته محل خوبى براي

- 5 -Laceration

- 1 -Abrabion
- 2 -Contusion
- 3 -Incised Wound
- 4 -Punctured Wound

رشد میکروبهاست که مهمترین آنها سودوموناس آئروژینوزاست. گرچه استافیلوکوك اورئوس و کاندیدا هم مے ، تواند مشکلاتی ایجاد کند. نکته پاتولوژیك دیگر این است که در سوختگیها افزایش متابولیسم به همراه کاهش گرما و افزایش نیاز تغذیهای مشاهده می شود که در درمان به این نکات باید توجه کرد.

هيير ترميا ١

قرارگیری طولانی مدت در دماهای بالای محیطی می تواند منجر به کرامپهای ناشی از گرما و گرمازدگی و ... شـود.

- قولنجهای ناشی از گرما در اثر از دست رفتن الكتروليتها از طريق تعريق ايجاد مي شود، مثلا در هنگام ورزش شدید.
- هیپر ترمیاست که ناشی از ناتوانی دستگاه قلبی ـرگی در جبران کاهش حجم خون ناشی از کاهش حجم آب است.
- ا گرمازدگی درهنگام ناتوانی دستگاه تنظیم حرارت بدن و بالا رفتن دمای مرکزی تا ۴۴/۴ درجه سانتی گراد (یا ۴۵ درجه سانتی گراد) است که ۵۰ درصد بیماران میمیرند. مکانیسمهای آن عبارتند از: گشادی رگی نکروز ماهیچه میوکارد، آریتمی و DIC.

قرارگیری طولانی مدت در دمای پایین را گویند. رطوبت بالا در سرما و یا گشادشدگی سطحی در نتیجه مصرف الكل و كاهش دما تا ٣٢ درجه سانتي گراد باعث از دست رفتن هوشیاری می شود و به دنبال آن برادی کاردی و فیبریالاسیون دهلیزی در دمای پایین تر رخمی دهد. اثرات مخرب سرما به دو بخش مستقیم (جابهجایی

أسيبهاىالكتريكي

مىشـود.

آسیبهای الکتریکی منجر به مرگ ناشی از جریان های ولتاژ پایین و خطوط فشارقوی هستند و آسیبهای وارده معمولاً بر دو نوع هستند: ۱ ـ سوختگیها و ۲ ـ فيبريلاسيون بطني و توقف قلبي ــ تنفسي. در مقاومتهای پایین بدن (مثل دست خیس) جریان کافی از بدن عبور کرده و باعث سوختگی می شود. جریان متناوب (AC)خانهها باعث «چنگ زدن برگشتناپذیر به سیم، می شود و طول زمان عبور جریان از بدن را بیشتر از حال رفتگی گرمایی شایعترین سندرم میکند و باعث سوختگیهای بیشتری میشود.

فیزیکی سلول ها در نتیجه تبلور آب درون و برون سلولی)

وغير مستقيم (در اثر تغييرات گردش خون مثل تنگي

عروق و افزایش نفوذپذیری در «پای سنگر»[†]) تقسیم

نکته دیگر قرارگیری افراد در میدانهای الکترومغناطیسی ۵ (EMF) است که به لوسمی ها ربط داده شدهاند ولی مطالعات آن را تأیید نکردهاند، گرچه اگر این امواج شدید هم باشد، می تواند باعث سوختگی و نارسایی ضربان سازهای قلبی شود. همچنین جریان برق سبب فيبريله شدن بطن ونيز فلج عضلات تنفسي می شود که دلیل اصلی مرگ در برق گرفتگی خفگی بر اثر فلج عضلات تنفسي است.

اسیبهای ناشی از پر توهای یونیزه

از این پرتوها در درمان و تشخیص برخی بیماریها استفاده می شود و علاج قطعی برخی تومورهاست؛ اما در عین حال جهش زا و مخرب نیز هست. دو نوع پرتو داریم (۱) امواج ECM (پروتو X و γ) (۲) ذرات باردار انرژی دار (مثل α و β ، پروتون و...) مهمترین هدف، DNA سلولهای زنده است که به دو صورت مستقیم

- 4 Trench Foot
- 5 Electro Magnetic Field
- 1 -Hyperthermia
- 2 -Heat Stroke
- 3 -Hypothermia

پاتولوژی بیماریهای محیطی

(شکستن) و غیرمستقیم (هیدرولیز و رادیولیز آب و ایجاد پیوندها و شکستهای غیرعادی در DNA و پروتئینها) برخی از اصطلاحات برای بیان مقدار تابش در زیر شرح داده شده است:

- رونتگن (R): واحدی از پرتو که حجم خاصی از هـوا را یونیـزه می کند.
- انرژی جذب شده (Gy, Rad): انرژی جذب شده بهوسیله بافت هدف ناشی از پرتو است.
- رم (Rem): مقدار پرتو که اثر بیولوژیکی معادل یك راد پرتو است.
- کوری (Ci): تعداد تلاشیهای یك ماده رادیواکتیوِ خود به خود متلاشی شونده در هر ثانیه. برای اندازهگیری اثرات بیولوژیك در پزشكی از دو اصطلاح زیر استفاده می شود.
- انتقال انرژی خطی $^{\gamma}(LET)$: از دست رفتن انرژی به ازای واحد مسافت طی شده بر حسب الکترون ولت در میکرومتر که هر چه ذره بزرگ تر باشد، این مقدار بیشتر است. مثلاً LET آمواج α بیشتر از β و آنهم بیشتر از γ است. به همین دلیل میزان نفوذ دقیقا عکس این است.
- ا تأثیر نسبی بیولوژیک ۲(RBE): نسبت بین ETهای پرتوها با پرتوی γ کوبالت یا X.

اثرات زیست شناختی پرتوها به ۷ عامل زیر بستگی دارد.

۱ ـ خصوصیات فیزیکی پرتو که در بالا شرح داده شده است.

۲ ـ سرعت تقسیم سلولهایی که در معرض پرتو هستند، زیرا DNA معمولاً در زمان میتوز آسیب می بیند نه در زمان خاموشی.

بنابراین سلول هایی مثل RBC مقاوم به پر تو و سلول های

- پوستی و مخاطی بسیار آسیبپذیرند.
- ۳_آسیبهای مختلف بر بسیاری از پرتوها نشانههای متفاوت و پیجیدهای دارد.
- ۴ ـمیزان تابش اثر بیولوژیك را می تواند تغییر دهد، مثلاً دوز تشخیصی كمتر از دوز درمانی و كمتر از دوز آسیب رسان است.
- ۵ ـ انرژی تابشی باعث ایجاد اکسیژن رادیکالی می شود که می تواند درمان را موفق تر و یا اَسیب را بدتر کند.
- ۶ ـ اندازه میدان تماس با پرتو تأثیر زیادی بر پیامد آن دارد.
- ۷ ـ در مقدارهای اندك پرتو می تواند باعث بروز ژنهای کا ۸۲ خاموش یا جهش یافته شود، مثل پرتو آنکوژنهای MYC.
- اتر در سطح مولکولی: در DNA باعت ایجاد دیمرهای پیریمیدین، اتصالات متقاطع و شکستگیهای مختلف و نوآراییهای خطرناك می شود و ممکن است باعث ایجاد آنکوژنهایی شود.
- ا در سطح سلولی: تورم هسته ای و تراکم کروماتین، آپوپتوز و ایجاد سلولهای غول آسا و چند هسته ای و یا پیکنوز هسته از علائم پرتودهی شدید سلولی است. تورم میتوکندریها و میتوزهای بدشکل نیز از علایم دیگر هستند.
- در سطح میکروسکوپ نوری: تغییر رگی، فیبروز، گشادشدگی، ترومبوز، تورم آندوتلیالها و پارگی آنها، افزایش کلاژن بینابینی و بروز جوشگاه و انقباضات بافتی.

برخی از اعضا به پرتو خیلی حساس هستند که عبارتند از: دستگاههای خونساز و لنفوئید که باعث کهخونی و تخریب سلولهای ایمنی و کاهش سلولهای کهخونی بعد می شود، خرابی ایمنی بعد از چند روز ولی کهخونی بعد از چند ماه ظاهر می شود چون خود RBCها به پرتو مقاوم هستند. مخاطها، پوست و ریه اعضای دیگر حساس هستند ولی خطرناك ترین ارگان گونادها هستند که می تواند به نسل بعد منتقل شود و عواقب بسیار وحشتناکی خواهد داشت مثل اثراتی که هنوز در چرنوبیل

- 1 Disintegrations
- 2 Linear Energy Transfer
- 3 Relative Biologic Effectivenesys

یا هیروشیما دیده می شود. سرطانهای عضوی مثل سرطان ریه و ... نیز در اثر پر توهایی مثل رادون (ناشی از پر توهای اورانیوم) اجتناب ناپذیر است. در پر تودهی تمام بدن باید میزان ، مدنظر قرار بگیرد. میزان ۱۰ rad معمولاً اثری ندارد ولی قرارگیری کل بدن در معرض معمولاً اثری تدارد ولی قرارگیری کل بدن در معرض معمولاً اثرات مخرب از ۲۰۰ rad شروع و در ۲۰۰ rad بدون مراقبتهای پزشکی، مرگ حتمی است. همچنین بافتهایی که میزان تقسیم کمتری دارند و یا اصلاً ندارند در برابر یونیزاسیون مقاوم ترند مثل نورون.

بیماریهای تغذیهای

یک رژیم غذایی کافی شامل موارد زیر است:

۱) انرژی کافی ۲) اسیدآمینهها و اسیدچربیهای ضروری و غیراساسی و ۳) ویتامینها و مواد معدنی مورد نیاز بدن. دو نوع سوء تغذیه داریم: اولیه که شامل کمبود یکی از این مواد است و ثانویه که ناشی از اختلال جذب و متابولیسم بدن است. معمولاً بی اطلاعی و بیماریها و فقر مهم ترین عوامل سوء تغذیه است و البته چندین عامل دیگر هم دارد.

- ا بی اطلاعی و فقر که مهم ترین عامل فقر غذایی هستند
- الکلیسم مزمن که معمولاً دچار کمبودهای ویتامینی و آسیبهای کبدی برگشتناپذیر میشود.
- افزایش داده و باعث کمبود تغذیهای می شود.
- محدودیت خود تحمیل شده مثل بی اشتهایی عصبی و پراشتهایی عصبی برای تناسب اندام.

از عوامل ناشایجاند.

سوءتغذیه پروتئین انرژی (PEM)

بیماری کشندهای است که دارای یك طیف گسترده است و در انتهای طیف «کواشیور کور» و «ماراسموس» دیده می شود. برای درك مطلب بهتر است توجه کنیم که دو نوع پروتئین داریم: ۱ ـ پروتئین بدنی یا سوماتیك (ماهیچهای و...) و ۲ ـ پروتئین احسایی (مثل پروتئینهای خونی و کبدی). تشخیص PEMهای ساده، راحت است که با ارزیابی و مقایسه وزن برای قد بر اساس جداول مخصوص است، فراوان ترین قربانیان در جهان، کودکان مخصوص است، فراوان ترین قربانیان در جهان، کودکان یك قد و جنس خاص باشد، می گویند کودك مبتلا یك قد و جنس خاص باشد، می گویند کودك مبتلا به ماراسموس است. کندی رشدی و از دست رفتن ماهیچههای اسکلتی از مهم ترین علایم این بیماری ماهیچههای اسکلتی از مهم ترین طبیعی است. چربیهای زیر پوستی از دست رفته و اندامها کوچك می شود و به زیر پوستی از دست رفته و اندامها کوچک می شود و به نظر می آید سر بر گتر شده است.

کواشیور کور بدتر از ماراسموس است و هنگامی رخمی دهد که محرومیت از پروتئین بیشتر از کاهش کالری تام باشد و ناشی از تغذیه انحصاری با کربوهیدراتها و زود از شیرگرفتن کودکان است. در این بیمار هیبوآلبومینمی وجود دارد خیر شدید و از دست رفتن وزن حقیقی بدن نشانه اصلی این بیماری است؛ گرچه وزن کودك به علت احتباس آب در شکم حدود ۸۰ درصد وزن نرمال است. هیپرپیگمانتاسیون، کبد چرب، موی پرچمی و لخت شدن آن و بیقراری از علائم دیگر آن است. گرچه این بیماری با ماراسموس همپوشانیهای زیادی دارد.

روده کوچـك، مغز اسـتخوان و سـایر سـلولهای ترمیم شـونده و تقسـیم شـونده در معرض خرابـی خواهند بود.

- 4 -Protein-Energy Malnutrition
- 1 -Basal Metobolical Rate
- 2 –Anorexia Nervosa
- 3 -Bulimia Nervosa

پاتولوژی بیماریهای محیطی

- ماراسـموس کاهش پروتئین سـوماتیك
- واشيموركور كاهش پروتئين احشايي

نكته

- کاشکسیهای ناشی از سرطان در کشورهای پیشرفتههمی تواندهمین علایمرابروزدهد.
- کبد چرب یك اندکس مناسب برای تشخیص بیماران کواشیورکوری از ماراسموسیهاست که مشخصه کواشیورکوراست.

بی اشتهایی عصبی و پر اشتهایی

بی اشتهایی عصبی عبارت است از گرسنگی خودالقا شده که منجر به کاهش وزن می شود. پراشتهایی شامل خوردن افراطی غذا و سپس ایجاد استفراغ برای خروج غذا و جلوگیری از چاق شدن است. علایم وخیم این کارها عبارتند از: آمنوره ناشی از کاهش هورمونهای جنسی و کاهش هورمونهای تیروئیدی است و عواقبی مثل عدم تحمل سرما، برادی کاردی، یبوست، کاهش سطح استروژن، پوکی استخوان، اختلالات الکترولیتی از جمله هیپوکالمی، آسپیراسیون ریوی و پارگی مری و معده از سایر عوارض بولیمیانرووز است.

كمبود ويتامينها

ويتامين A

رتینول مهم ترین شکل ویتامین A است و صنایع غذایی مهم ویتامین A حیوانی است، مثل جگر و روغن ماهی گرچه سبزی های تیره مثل اسفناج و هویج هم می توانند این ویتامین را ذخیره کنند. ذخایر این ویتامین عمدتا در کبد است که معمولاً در فضاهای Ito است و برای محرومیت ۶ ماهه کفایت می کند. این ویتامین در

بینایی در نور کم، فعال کردن نمای سلولهای تخصص یافته سلولهای اپی تلیال موکوسی و افزایش ایمنی در برابر عفونتها مخصوصا سرخك كودكان نقش مهمی ایفا میكند.

در حالتهای کمبود ویتامین A ابتدا کمبودهای بینایی ظاهر می شود که مهم ترین آن شب کوری است. علایم دیگر شامل زروفتالمی (خشکی چشم) و پیدایش لکههای کوچك کدر (بیتو) و در نهایت تخریب قرنیه (کراتومالاسی ۲) و کوری کامل است. گرچه متاپلازی سنگفرشی اپی تلیومهای هوایی و مجاری ادراری نیز در حالتهای شدید کمبود رخمی دهد و باعث ایجاد انسداد، سنگ کلیه و جایگزینی عفونت می شود. کمبود ایمنی نیز در عفونتهایی مثل سرخك، پنومونی و اسهال عفونی نقش اصلی را دارد مسمومیت ویتامین A یا هیپرویتامینوز مسمومیت و خیز پایی و مسمومیت مزمن باعث کاهش وزن، تهوع و استفراغ می شود. در زمان بارداری از مصرف رتینوئیدهای صناعی می شود. در زمان بارداری از مصرف رتینوئیدهای صناعی

ويتامين D

مهمترین شکل آن ۱ و ۲۵ دی هیدروکسی کوله کلسی فرول است 1,25 (OH) که از نظر بیولوژیک فعال و به عنوان یک هورمون استروئیدی تلقی می شود. گیرنده این ویتامین در اکثر سلولهای هستهدار وجود دارد و مهمترین عملکرد آن حفظ سطوح پلاسمایی طبیعی کلسیم و فسفر در روده به استخوان و کلیههاست. منبع اصلی ویتامین D نیز سنتز درون زاد در پوست از طریق فوتوشیمی است. راشیتیسم (یا همان ریکتز) و استئومالاسی به ترتیب در کودکان در حالت رشد و بزرگسالان از نتایج کمبود

^{1 -}Bitots Spots

^{2 -}Keratomalacia

^{3 -}Rickets

ویتامین D است. مثلاً به علت نگرفتن نور خورشید که مهمترین عامل کمبود این ویتامین است، هر دوی این بیماریها نتیجه «ایجاد مازاد بستر که مواد معدنی قرار است روی آن ته نشین شوند، ولی نشدهاند.» در راشیتیسم، توالی زیر اتفاق می افتد: ۱ ـ رشد بیش از حد غضروف اپی فینزی در اثر کلسیفیکاسیون ناکافی؛ ۲_باقی مانده تودههای مالفورم به شکل غضروفی؛ ٣_ رسوب استئوئيد روى غضروف با كمبود مواد معدني؛ ۴ از هم گسیختگی منظم غضروف بهوسیله بستر استئوئید همراه با بزرگی پیوستگاه استخوانی-غضروفی؛ ۵ رشد غیرطبیعی و زیاد رگهای فیبروبلاستها به صورت آشفته؛ عاز شكل افتادكي استخوان بندي به علت کاهش منحنی استخوانیهای جوان. علایم ظاهری این بیماری عبارتند از: تاب داده شدگی استخوان آهیانهای و مسطح شدن پس سری، نمای «تسبیح دندهای» و نرمی دندهها، لوردوز کمری و خمیده شدن ساق پا. ایجاد «ناودان هریسون» در محل اتصال دیافراگم تابلوی بالینی را كامل مىكند.

نكته

پوکی استخوان ناشی از کاهش تولید استئوئید
 یعنی بستر پروتئینی استخوان است و ویتامین D
 نیز جهت پیشگیری از کانی زدایی استخوانها و
 جلوگیری از پوکی استخوان خانوادگی که مربوط
 به ویتامین D است، مؤثر است.

مسمومیت فقط در اثر خوردن تعداد زیادی قرص ویتامین طعارض می شود و بسیار سمی است و در شکل کلسیفیکاسیونهای متاستاتیك (فصل ۱) در بافت نرم تظاهر می یابد.

ويتامين C

کمبود این ویتامین محلول در آب منجر به پیدایش اسکوروی که به صورت خونریزی و نقص در التیام زخم و بیماری استخوانی کودکان مشخص می شود. این ویتامین در شیر ، جگر ، ماهی و همه مرکبات موجود است. در هـ ر گونـه رژيـم غذايـي ايـن ويتاميـن بـه انـدازه كافي به بدن خواهد رسید. مهم ترین کارکرد این ویتامین نقش کوفاکتوری برای آنزیمها پورلیل و لیزیل هیدروکسیلاز از پیش سازهایش در پرو-کلاژن است. مشخص است در اثر کاهش این ویتامین ، بیماری هایی ظهور می کنند که به نقص كلاژن مربوط مي شوند مثل نقص استخوان، ترميم زخمها و خونریزی های زیرجلدی و بیرونی پورپورا و کبودی اغلب در پوست و مخاط لثه دیده می شود و گاهی منجر به هماتومهای گسترده زیرپوستی و خونریزی به درون فضاى مفصلي مي شود. تغييرات استخواني معمولاً منحصر به کودکان در حال رشد است، زیرا بستر استئوئید بهوسیله استئوبلاستها به صورت ناکافی وجود دارد. كمخوني نيز شايع است.

مسمومیت با ویتامین C معمولاً رخ نمی دهد چون مقادیر اضافه به سرعت از ادرار دفع می شود ولی گاهی اوقات سبب اوریکوزوری (خروج اوریك اسید از طریق ادرار) و افزایش بار آهن می شود.

نكته

• اثر ضدسرماخوردگی و آبریزش بینی ویتامین Cبه علت خاصیت ضعیف آنتی هیستامینی این ویتامین است.

1 -Malformed

2 -Scurvy

پاتولوژی بیماریهای محیطی

چاقی

برطبق تعریف، چاقی عبارت است از: یك حالت افزایش وزن بدن به علت انباشت بافت چربی. چاقی همبستگی زیادی با برخی بیماریهای مزمن مثل پرفشاری خون، دیابت و غیره دارد. از طریق علمی، چاقی این گونه مشخص می شود:

BMI'یا شاخص توده بدنی که از رابطه زیر محاسبه می شود.

معمولاً BMI طبیعی بیـن ۲۵-۱۸۷۵ در نظر گرفته میشود.

نكته

- سیگار کشیدن اشتها را کم و در نتیجه BMI را کاهش می ده.
 - اندازهگیری ضخامت چین های پوستی
- محیط قسمتهای مختلف بدن به ویژه نسبت محیط دور کمر به دور هیپ (ران)

• چاقی مرکزی (تجمع چربی در حفره شکم) خطرناك تراز چاقى محيطى و زيرپوستى است كه در شکم و باسن ذخیره می شود. این نکته را هم بدانید که چاقی در اثر اختال تعادل انرژی بدن حاصل می شود. گرچه اثرات اصلی این تنظیمات بهوسیله هورمونها و فعالیت بدنی است ولی چند ژن چاقی هم کشف شده است که اصلی ترین أن ژن Ob و محصول أن پروتئيـن لپتيـن اسـت. این پروتئین از آدیپوسیتها ترشح میشود و بهوسیله یك مكانیسم آبشاری سیتوكینی باعث تحریك هیپوتالاموس می شود و تولید MSH αو CART (که ضداشتها هستند) را تحریك و سنتز AgRP-NPY (که اشتها آور هستند) را مهار می کند. لیپین با این مکانیسم میزان دریافت انرژی (یا به قول معروف همان اشتها) را تنظیم می کند و مصرف انرژی را نیز کنترل می کند. فراواني لپتين سبب افزايش فعاليت جسمي گرما و مصرف انرژی می شود.

لپتین ترشح نوراپی نفرین را تحریك و با نشستن روی گیرنده های β چربی ها (آدیپوسیتها) باعث هیدرولیز اسیدهای چرب و آزاد شدن انرژی می شود. این پدیده ها را در موش هایی که گیرنده لپتین مهار شده و منجر به حاقی شده اند، مشاهده شده است.

اما به طور کلی نسبت دادن چاقی فقط به ژنتیك انصاف نیست. نحوه خوردن، نوع تغذیه، تحرك، ورزش، مكان سكونت و خیلی از عوامل دیگر نیز در این مسئله نقش دارند.

چاقی مرکزی خطر بروز تعدادی از بیماری ها مثل دیابت، هیپرتری گلیسریدمی، کلسترول با HDLپایین و احتمالاً بیماری های کرونر را افزایش می دهد. همچنین چاقی زمینه استئوآر تربت، را فراهم می کند.

کلهلیتیاز ۲ (سنگ کیسه صفرا) در افراد چاق شش برابر شایع تر از افراد لاغر است و عمدتا به افزایش کلسترول تام بدن مربوط می شود.

1 - Body Mass Index

2 - Cholelithiasis

سندرم هیپوونتیلاسیون مجموعهای از ناهنجاریهای تنفسی در افراد بسیار چاق است و سندرم پیکویکی نامیده می شود و اکثرا با پرخوابی در طول روز و شب پلی سیتمی و نارسایی قلب راست مرتبط است.

رژیم غذایی و بیماریهای عمومی

ترکیب رژیم غذایی سهم مهمی در ایجاد برخی بیماری ها دارد و در حال حاضر مهمترین آن «آترواسکلروز» است. کاهش مصرف کلسترول و چربی های غیراشباع حیوانی می تواند کلسترول را کاهش و جلوی بیماری های قلبی را بگیرد. روغن های نباتی (مثل روغن ذرت) و روغن ماهی حاوی اسید چرب اشباع نشده است و منابع خوبی برای کاهش کلسترول خون است. محدود کردن دریافت سدیم بر کاهش فشارخون و فیبرهای رژیم غذایی با افزایش حجم مدفوع بر عدم دیورتیکولوز تأثیر دارند.

رژیم غذایی و سرطان

از نظر انکوژنی سه جنبه رژیم غذایی مورد توجه است ۱) سرطان زاهای برونزاد در غذا ؛ ۲) ساخته شدن انکوژن درونزاد از مواد غذایی و ۳) فقدان احتمالی محافظت در برابر سرطان در مورد اول برخی مواد مثل آفلاتوکسین و شیرین کنندههای مصنوعی مثل ساخارین در سرطان مثانه دخیل دانسته شده است. در مورد دوم موادی مثل نیتروز آمین و نیتروز آمید که در اثر متابولیسم بدن از نیتریت سدیم که به عنوان نگهدارندههای غذایی در سوسیس و کالباس به وجود می آید، نیتراتهای طبیعی در سبزی های متداول خوراکی بسیار اهمیت دارند. در مورد سوم نیز مصرف زیاد چربی های حیوانی و کاهش مصرف فیبرها (سلولز) باعث رشد باکتریهای میکروآئروفیل شده و در اثر متابولیزه کردن اسیدهای صفراوی مواد کارسینوژن و آنکوژن تولید می کند یا همان طور که می دانید ویتامین های B ، A و C به همراه سلنيوم، به علت خاصيت ضد اكسيداتيو مى توانند محافظت کننده در برابر سرطان باشند.

1 – Pickwikian syndrome

پاتولوژی بیماریهای محیطی

4-flaky paint از علائم کدام نوع سوءتغذیه زیر است؟ الف)ماراسموس ب)کواشیورکور ج)بی اشتهایی عصبی د)بولیمیا

۶- یافته Basophilic Stippling در گلبول قرمز، مشخصه ی کدام عارضه است؟

> الف) مسمومیت با سرب ب)الکلیسم مزمن

> > ج)اعتیاد به کوکائین د)کمبود ویتامین B

۷-در بررسی لام خون محیطی مرد ۲۳ ساله نقاط بنفش در گلبولهای قرمز دیده می شود (Basophilic Stippling) این یافته با مسومیت کدام ماده مطابقت دارد؟

الف)هروئين ب)منواكسيد كربن (CO) ج)الكل د) سرب

٨-چاقى خطر ابتلابه كدام سرطان را افزايش مىدهد؟

الف)ریه ب) آندومتر ج)معده د)استخوان

۹- بیماری با آنمی، درد شکمی و اختلالات عصبی و نوروپاتی محیطی مراجعه کرده است. بررسی خون محیطی نوروپاتی محیطی ملاعه basophilic stippling و رادیولوژی از مچ دست افزایش دانسیته ناحیه اپی فیزی را نشان می دهد. محتمل ترین تشخیص مسمومیت با کدام یک از فلزات زیر است؟

الف)کادمیوم ب)جیوه ج)اَرسنیک د)سرب

پرسشهای فصل ۸

۱- دیدن کدام یک از موارد زیر در بیماران مبتلا به کمبود ویتامین Aمحتمل تر است؟

- الف) Increased bone resorption
- ب) Malabsorption
- ج) Hyper keratinization of epidermis
- د) Dry mouth

۲-کدام یک از تغییرات مرفولوژیک زیر با احتمال کمتری در بیماری کواشیور کور دیده می شود؟ الف) هیپوپلازی مغز استخوان با آتروفی بافت های لنفاوی

ج) اَتروفی مخاط روده باریک د)سیروز کبد

۳-در ارتباط عوامل مکانیکی و ضایعات ایجاد شده کدامیک از زوج عباراتهای زیر صحیح است؟

الف) Laceration : ضايعه در اثر جسم برنده تيز

ب) Abrasion : زخم در اثر گلوله

ج) Contusion : پارگی طحال در اثر چاقوخوردگی

د) Puncture wound: له شدگی سطحی پوست در برخورد با جسم سنگین

A- تمام تظاهرات چشمی زیر در کمبود ویتامین A دیده می شود، بجز:

- الف) Keratomalasia
- ر Corneal ulcer
- E) Bitot spots
- د) Keratoconus

https://t.me/Doctor_MIB_iran: عضویت در چنل ما

GBS **پاتولــوژی**

پاسخنامه فصل ۸

گزینه	سؤال	گزینه	سؤال
الف	٦	ح	١
٥	٧	٥	٢
ب	٨	الف	٣
٥	٩	٥	٤
		ب	٥

بيمارىهاى عفونى

با وجود پیشرفت بهداشت و پیدایش آنتی بیوتیكهای مختلف و واکسیناسیون گسترده، عوامل عفونت زا همچنان از علل مهم بیماری در دنیای امروز به حساب می آیند. پیشرفتهای مهم در زمینه برخی بیماریهای عفونی، از جمله ریشه کن کردن آبله، با پیدایش عوامل نو ظهور مثل ویروس نقص ایمنی انسان و ایجاد مقاومت دارویی در عوامل عفونی جایگزین شده و امروز همچنان بیماریهای عفونی از دغدغههای پزشکان و بیماران به حساب می آیند.

ويروسها

هستند .

يريونها

عوامل درون سلولی اجباری هستند که برای همانندسازی خود به دستگاه متابولیك میزبان وابسته هستند.

ازیک پروتئین تغییر یافته میزبان تشکیل شدهاند و فاقد RNAوDNA هستند. پریونها سبب بروز

انسفالوپاتیهای اسفنجی شکل از قبیل کورو و کروتزفلد

جاكوب مى شوند. پريون ها نسبت به پروتئاز ها مقاومند

درحالی که پروتئینهای طبیعی نسبت به پروتئاز حساس

یک ویروس فقط یک نوع اسید نوکلئیک دارد. برخی ویروسها منجر به بیماری حاد می شوند مثل آنفلوآنزا اما برخی ویروسها تا سالها در بدن باقی مانده (مثل هپاتیت B) و یا به شکل غیر عفونت زا و نهفته زنده می مانند (مثل هرپس ویروس). گاهی گونههای مختلف ویروسها می توانند ویژگیهای پاتولوژیك یکسانی را ایجاد کنند و یا یک ویروس واحد می تواند بر حسب مقاومت و سن میزبان تظاهرات بالینی متفاوتی ایجاد کند.

انواع عوامل عفوني

اندازه ارگانیسیههای بیماریزا از پولیوویروس ۲۰ نانومتری تا کرم نواری تنیاساژیناتای ۱۰ متری متغیر است. عوامل عفونی عبارتند از: پریونها، ویروسها، باکتریها، پاکتریها، کلامیدیاها، ریکتزیاها، مایکوپلاسیما، قارچها، تك یاختهها، کرمها و بندپایان .

1 - Human Immunodeficiency Virus(HIV)

ویروسها به بهترین وجه با میکروسکوپ الکترونی مشاهده می شوند. در زیر میکروسکوپ بعضی از آنها کروی به نظر می رسند و برخی استوانهای. برخی ذرات ویروسی در درون سلولها اجسامی موسوم به اجسام انکلوزیونی تشکیل می دهند. سلولهای آلوده به سیتومگالوویروس بزرگ شده و نشان دهنده یك انکلوزیون هستهای بزرگ ائوزینوفیلیك و انکلوزیونهای سیتوپلاسمی کوچك تر بازوفیلیك هستند. ویروسهای آبله و هاری و هرپس هر یك انکلوزیونهای مشخصی دارند. ویروس ایشتین بار و ویروس ایشتین بار و ویروس ایشتین بار ویروس بایشتین بار ویروس ب

باكتريوفار، پلاسميدو ترانسپوزون

اینها عوامل ژنتیکی متحرکی هستند که باکتریها را آلوده کرده و از طریق کد کردن عوامل بیماری زایی مثل سموم و آنزیمهایی برای مقاومت دارویی باعث بیماریهای انسانی می شوند.

باكترىها

سلولهای پروکاریوتی و فاقد هسته و شبکه اندوپلاسیمی هستند. در بیدن پیک فرد سالم تعداد زیادی باکتری محلی تحت عنوان فلور نرمال زندگی می کنند. باکتری های کلونیزه کننده پوست عبارتند از: استافیلو کوک اپیدرمیدیس، کورینه باکتریومها و پرپیونی باکتریوم آکنه. باکتری های هوازی و بی هوازی مثل استرپتو کوک موتانس موجب تولید پلاك دندان و نهایتا پوسیدگی دندان می شوند. در کولون بیش از ۹۷۹٪از باکتری ها شامل گونه های باکتروئید بی هوازی هستند. بسیاری از باکتری ها برون سلولی هستند. باکتری های درون سلولی اختیاری مثل مایکوباکتریوم ها می توانند پیدون سلولی اختیاری مثل مایکوباکتریوم ها می توانند پیمانند.

كلاميديا، ريكتزيا ومايكويلاسما

کلامیدیاها و ریکتزیاها عوامل درون سلولی اجباری هستند که به ترتیب در فاگوزومهای سلولهای اپی تلیال و در سیتوپلاسم یاختههای اندوتلیال همانند سازی می کنند. کلامیدیا تراکوماتیس علت عفونی عمده عقیمی زنان و کوری است. ریکتزیاها با ناقلین بندپا از جمله شپش، کک و مایت انتقال می یابند و از طریق آسیب رساندن به اندوتلیوم باعث بروز واسکولیت خونریزی دهنده می شوند که اغلب به صورت بشورات جلدی قابل مشاهده است. مایکوپلاسما و اوره آپلاسما ریزترین ارگانیسمهایی هستند که قادرند به طور آزاد زندگی کنند. مایکوپلاسما به سطح سلولهای اپی تلیال موجود در راههای هوایی به سطح سلولهای اپی تلیال موجود در راههای هوایی متصل شده و باعث یک پنومونی آتیپیک می شود که با ارتشاح لنفوسیت و پلاسما سل مشخص می شود. اوره آپلاسما باعث بروز اورتریت غیر گنوکوکی می شود.

قارچها

قارچها در غشای سلولی خود دارای ارگوسترول هستند که معادل کلسترول در غشای سلولی جانوران است. برخی اشکال مخمری، هاگ تولید می کنند که در برابر شرایط نامساعد محیطی مقاومند در حالی که هیفها، کونیدی پوست آدمی هستند، سایر درماتوفیتها به تنه موها یاناخنها آسیب می رسانند. عفونتهای قارچی عمقی می توانند به طور عمومی گسترش یابند تا اندامهای حیاتی را در میزبانهای عمومی گسترش یابند تا اندامهای حیاتی را در میزبانهای سایر جهات طبیعی هستند خودبهخود بهبود یافته یا بهبود نیافته باقی می مانند. قارچهای فرصت طلب که در تمام دنیا وجود دارند تنها در افراد دچار سرکوب ایمنی منجر به بروز عفونتهایی می شوند که جان بیمار را تهدید می کند.

- 2 Hyphae
- 3 -Conidium

^{1 -} Inclusion body

بيمارىهاى عفونى

همچنین در مبتلایان به ایدز احتمال دچار شدن به پنوموسیستیس ژیروسی بالا است.

تك باختهها

یاختههای رودهای عبارتند از:انتامو با هیستولیتیکا و ژیاردیا لامبلیا ٔ که ۲ شکل دارند: ۱ – تروفوزوئیتهای متحرك که به اپی تلیوم تهاجم می کنند ۲- کیستهای غیر متحرك با دیـواره کیتینـی کـه به اسـید معـده مقاومنـد و عفونـت زا هستند. تریپانوزوم بروسئی ٔ در پلاسما، پلاسمودیومها در گلبولهای قرمز و لشمانیاها در ماکروفاژها سکونت دارند و بهوسیله ناقلین حشرهای منتقل میشوند.

چند سلولی و پیچیده هستند. انسان ممکن است کرمهای بالغ (مثل آسکاریس)، اشکال نارس (مثل توکسوکاراکانیس*) و یا اشکال لاروی غیر جنسی (مثل اکینوکوك^۵) را در خود داشته باشد.

در افراد مبتلا به سرکوب ایمنی استرونژیلوئیدس باعث خودآلودهسازی شدید می شود. در مورد کرمها بیماری اغلب بهوسیله پاسخهای التهابی به تخمها ایجاد می شود تا به کرمهای بالغ، و شدت بیماری متناسب با تعداد ارگانیسیمهایی است که میزبان را آلوده کردهاند.

- سستودها (کرمهای نواری) \rightarrow دستگاه گوارشی ندارند.
 - نماتودها (کرمهای لولهای)
 - ترماتودها (کرمهای برگی شکل)

يوكاريوت و تك سلولي هستند. شايعترين تك

- 1 Entamoeba histolytica
- 2 -Giardia lamblia
- 3 Trypanosoma brucei
- 4 Toxo cara canis
- 5 Echinococcus
- 6 Strongyloides

انگلهای خارجی

عبارتند از حشرات و عنکبوتیان. بندیایان ممکن است باعث خارش یا خراشیدگی شوند. آنها می توانند ناقلینی برای سایر بیماری زاهایی که ضایعات پوستی ایجاد میکنند، باشند. پدیکولوز و گال از جمله بیماریهایی هستند که به ترتیب مستقیما به وسیله شیش و مایت ایجاد می شوند.

موانع میزبان در برابر عفونت و چگونگی شکستن سدها

نخستین موانع عبارتند از: پوست و سطوح مخاطی و ترشحات أنها. با اين حال برخي عوامل عفونت زا قادرند براین موانع فائق آیند. عفونت های مجاری تنفسی، گوارشی و ادراری –تناسلی در افراد سالم رخداده و بهوسیله ارگانیسمهای نسبتا بیماریزایی که قادر به آسیب رساندن به موانع دست نخورده اپی تلیال هستند، ایجاد میشوند.

بر روی پوست ارگانیسمهای فرصت طلب مثل استافیلوکوك اپیدرمیدیس و کاندیدا آلبیکنس زندگی میکنند لایه متراکم و کراتینیزه خارجی پوست که حاوی میکروبهاست دائما ریزش دارد. PHپایین و وجود اسیدهای چرب رشد میکروبها را مهار می کند. عفونتهای سطحی لایه شاخی اپی درم بهوسیله استافیلوکوك طلایی (زرد زخم^۲) یا بهوسیله قارچها، با گرما و رطوبت تشدید می شوند.

لاروهای شیستوزوما (سرکر) با رها سازی آنزیمهای كلاژناز و الاستاز به درون پوست سالم شناگران نفوذ میکنند. کاتترهای درون وریدی باعث باکتریمی با استافیلوکوكها و یا میکروبهای گرم منفی می شوند.

7 - Impetigo

فرو رفتن سوزن باعث انتقال HIV، HBV هی می شود. گزیدگی به وسیله کك، کنه، پشه، مایت، شپش موجب انتقال آربوویروسها، ریکتزیاها، باکتریها، تك یاختهها و کرمها (فیلاریازیس) می شوند. گاز گرفتگی به وسیله حیوانات باعث هاری و عفونت با باکتریهای بی هوازی می شود.

مجرای ادراری - تناسلی

مجرای ادراری در حالت طبیعی استریل است. زنان بیش از ده برابر مردان عفونت ادراری دارند (به علت کوتاه تر بودن پیشابراه). وقتی عفونت ادراری از مثانه به کلیه گسترش مییابد باعث پیلونفریت حاد و مزمن می شود. اکثر عفونتهای ادراری حاد بهوسیله تعداد کمی از سوشهای اشریشیاکولی (هموراژیك) که تاژكهای چسبنده دارند ایجاد می شوند در حالی که عفونتهای مزمن به وسیله پروتئوس، سودوموناس، کلبسیلا و انتروکوك ایجاد می شوند که مقاومت دارویی دارند.

مجراي تنفسي

میکروبهای بزرگ در پوشش موکوسی – مژکی که بینی و مجرای تنفسی فوقانی را مفروش می سازد به دام میافت د و آنها در موکوس مترشحه از سلولهای جامی شکل 7 به دام افتاده و سپس به وسیله کنش مژکی به ته گلو حمل شده و بلعیده یا خارج می شوند. کوچکترین میکروارگانیسمها به وسیله ماکروفاژهای ریه فاگوسیته می شوند.

میکروبهابهوسیله هماگلوتینینهابه کربوهیدراتهای اپی تلیوم می چسبند و از دفاع فرار میکنند. نورآمینیداز ویروسی با پایین آوردن ویسکوزیته موکوس مورد استفاده ویروس آنفلوآنزا و اوریون قرار می گیرد. هموفیلوس آنفلوآنزا حرکت مژكها را مهار می کنند. مایکوباکتریوم توبر کلوزیس

با گریز از بیگانه خواری ماکروفاژ منجر به عفونت تنفسی می شود. وقتی که ایمنی سلولی ضعیف باشد، قارچهای فرصت طلب ریه را دچار عفونت می کنند.

همچنین برخی پاتوژنها توکسینهایی را آزاد می کنند که خاصیت فلج کردن مژكها را دارد، مانند هموفیلوس آنفلوآنزا و مایکویلاسما ینومونیه دارد.

مجرای گوارشی

اغلب بیماری زاهای گوارشی از طریق غذا و آب آلوده به مدفوع انتقال می یابند. دفاعهای سیستم گوارش عبارتند از: ۱- شیره اسیدی معده ۲- لایه مخاطی متراکم ۳- آنزیمهای پانکراس و نمكهای صفراوی ۴- ایمونوگلوبین . A این دفاعها در اثر کاهش اسید معده، آنتی بیوتیكهایی که فلور نرمال روده را از بین می برند و توقف حرکات پریستالتیك و انسداد مکانیکی تضعیف می شود. ویروسهای بدون پوشش مثل هپاتیت A، روتاویروس، رئوویروس و نرواك نسبت به اسید معده مقاومند. روتاویروس مستقیما سبب تخریب اپی تلیوم روده می شود اما رئوویروس از میان سلولهای مخاطی اسعبور کرده و وارد خون می شوند.

مكانيسمهاى بيمارى زايى باكترى هاى انتروپاتيك:

۱ – برخی مثل استافیلوکوك با تولید انتروتوکسین موجب مسمومیت غذایی می شوند.

۲ - ویبریو و اشریشیاکولی در مخاط تکثیر یافته اگزوتوکسین آنها موجب بروز اسهال آبکی با حجم زیاد می شود.

۳- شیگلا، سالمونلا و کمپیلوباکتر موجب بروز زخم، التهاب و خونریزی در لامیناپروپریای مخاط می شوند که معاقبا سبب ایجاد اسهال خونی می شوند.

۴ – سالمونلا تایفی با عبور از محل پلاكهای پی یر منجر به عفونت سیستمیك می شود.

^{1 -} Pyelonephritis

^{2 -} Goblet cell

بيمارىهاى عفونى

برف که دهان و ازوفاژیت غشایی ناشی از کاندیدا اغلب در افراد با نقص ایمنی دیده شده است.

کیستهای تک یاخته ها در روده تبدیل به تروفوزوئیت می شود و از طریق لکتین ها به قندهای اپی تلیوم می چسبد. کریپتوسپوریدیوم وارد انتروسیتها می شود. انتاموبا با رهاسازی پروتئینی موجب سیتولیز می شود. کرمها اگر تعدادشان زیاد باشد و یا در محل نامناسب قرار گیرند اغلب منجر به بیماری می شوند. کرمهای قلاب دار به علت مصرف مزمن خون موجب فقر آهن می شوند و دیفیلوبوتریوم لاتوم با دریافت ویتامین می شود.

گسترش میکروبها در بدن

میکروبها در امتداد سطوح مرطوب به سرعت گسترش یافته و روی سطح خشك به آهستگی گسترش می یابد. راههای گسترش میکروبی در ابتدا از صفحات بافتی با کمترین مقاومت و آناتومی لنفاوی و رگی موضعی پیروی می کنند.

ارگانیسم در خون به طرق مختلف حمل می شود. ویروس هپاتیت Bو پولیوویروس، اغلب باکتریها، قارچها، برخی تک یاختهها و کرمها به صورت آزاد در پلاسما حمل می شوند. هرپس ویروس، ویروس ایدز و سیتومگالوویروس و مایکوباکتریوم و لشمانیا و توکسوپلاسما به وسیله لوکوسیتها حمل می شوند. ویروس تب کنه کلرادو، پلاسمودیومها و بابزیا به وسیله گلبول قرمز حمل می شوند. انتشار خونی منجر به بروز علائم عمومی مثل تب می شود. کانونهای عفونی انتشار یافته توسط خون، کانونهای ثانویه نامیده می شوند. گاهی تظاهرات بیماری در محلی غیر از محل ورود میکروب دیده می شود. مثلاً ویروس آبله مرغان از طریق تنفس وارد می شود اما باعث بروز بثورات جلدی می شود. پولیوویروس از روده جذب بروز بثورات جلدی می شود. پولیوویروس از روده جذب

می شود اما باعث آسیب به نورون های حرکتی می شود شیستوزوما از طریق پوست وارد شده اما در رگهای مزانتر جایگیری می کند و منجر به آسیب کبد و روده می شود. عفونت های باکتریایی جفت یا جنین باعث زایمان زودرس و مردهزایی می شوند اما عفونت های ویروس بر حسب زمان وقوع عفونت باعث سوء تکامل جنین می شوند. عفونت سرخچه در سه ماهه نخست بارداری باعث بیماری قلبی مادرزادی، عقب ماندگی ذهنی، کاتاراکت و ناشنوایی می شود اما در ۳ ماهه سوم تقریبا بی خطر است. تر پونما پالیدوم تنها در اواخر سه ماهه دوم بارداری منجر به سیفلیس و ضایعات متعدداستخوانی در جنین می شود. جنین تنها می تواند از آنتی بادی مادر در جنین می شود. جنین تنها می تواند از آنتی بادی مادر بیماری هایی که برای از بین رفتن نیازمند ایمنی سلولی هستند بسیار آسیب پذیر است.

رها شدن میکروبها از بدن

مکانیسمهای رهایی میکروبها از بدن مسئول انتشار بیماری بین افراد هستند و شامل ریخته شدن پوست، سرفه، عطسه، ادرار کردن و اجابت مزاج هستند. اَب و غذای آلوده به مدفوع مسئول همه گیریهای فراوانی هستند. بسیاری از عوامل از طریق تماس مخاطی و آمیزشی منتقل می شوند.

چگونگی بیماری زایی عوامل عفونتزا

۱ – عوامل عفونت زا مستقیما باعث مرگ سلولها می شوند.

7- آنها می توانند اندوتوکسینها یا اگزوتوکسینهایی آزاد کنند که یاختهها را از دور کشته ، اجزای بافتی را تجزیه کرده و به رگها آسیب رسانده و باعث ایسکمی می شوند.
۳- آنها می توانند پاسخهای ایمنی را در میزبان القاکنند.

سازوكار صدمات ويروسى

تروپیسم ویروسی مدیون دو چیز است:

۱- لیگاندهای خاصی در سطح ویروس که رسپتورهای مخصوصی دارندو ۲-توانایی ویروسهابرای تکثیر در بعضی از سلولهای میزبان. ویروس برای از بین بردن سلولها چند مکانیسه دارد.

- ممانعت از ساختRNA، DNA و پروتئین در سلول میزبان (مثـل پولیوویروس)
- آسیب به غشای سلول و ادغام سلولها درهم (مثل HIV، سرخك و هریس)
 - تکثیر در سلول و لیزآن (مثل پولیوویروس و تبزرد)
 - القاى پاسخ ايمنى عليه ويروس (مثل هپاتيت B)
 - صدمه و آسیب به سلول های ایمنی (مثل HIV)
- کشتن یك سری سلول به طور مستقیم و از بین رفتن سلولهای وابسته به آن سلولها(مثل آتروفی عضله پس از مرگ نورونهای حركتی به دنبال آلوده شدن به پولیو ویروس)
- ایجاد ترانس فرماسیون در سلول و پیش روی به سمت نئوپ لازی (مثل EBV)

سازوكار صدمات باكتربال

برخی ژنها فقط در باکتریهای بیماری زا یافت می شوند. این ژنها در محلهای خاصی در ژنوم قرار دارند و سموم و ادهزینهای باکتری را کد می کنند.

ادهزینها: مولکولهای سطحی هستند که باکتری را به سلول ویژهای در میزبان متصل می کنند و تعیین کننده تروییسم باکتری هستند.

مثال: اسید لیپوتایکوئیك و پروتئین M در استرپتوکوك، پیلی گونوکوك، پروتئین Sاشریشیاکولی که بااتصال به اسید سیالیك موجب مننژیت می شود. پروتئین \P همین باکتری با

اتصال به گالاکتوز منجر به پیلونفریت می شود و پروتئین I با اتصال به مانوز عفونت مجاری ادرار را سبب می شود.

فاکتورهای چسبندگی Coli.E:

- S → اتصال به اسید سیالیک → ایجاد مننژیت
- I ightarrow اتصال به مانوز ightarrow ایجاد عفونت ادراری
- اتصال به گالاکتوز \rightarrow ایجاد پیلونفریت + P

4:5

شیگلا سلولهای پوششی، مایکوباکتریومها
 سلولهای ماکروفاژ و سالمونلا تایفی و لیستریا
 هر دو نوع سلول را آلوده می کنند.

اندوتوکسین: همان لیپوپلی ساکارید است. آنتی ژن Oدر افتراق باکتریها کاربرد دارد. لیپید Aمسئول اثرات اندوتوکسین یعنی D، میتوز در لنفوسیتهای D و فعال کردن ماکروفاژهاست.

اگزو توکسینها: قطعه B در سم کورینه باکتریوم و ویبریو و اشریشیاکولی مسئول اتصال اگزو توکسین به سلول میزبان است. قطعه Aدر سم دیفتری با غیر فعال کردن EF2 مانع سنتز پروتئین می شود اما در مورد ویبریو و اشریشیاآدنیلات سیکلاز را به شدت فعال می کند و منجر به اسهال آبکی می شود. توکسین باکتری کلستریدیوم پرفرنژنس نوعی لسیتیناز است که سلول های خونی و پرفرنژنس نوعی لسیتیناز است که سلول های خونی و کزاز مانع رهاسازی اسید-گاما-آمینوبوتیریك در سیناپس کزاز مانع رهاسازی اسید-گاما-آمینوبوتیریك در سیناپس می شود. در حالی که سم کلستریدیوم بو تولینوم مانع رها سازی استیل کولین در پیوستگاه عصب عضله می شود که به ترتیب سبب ایجاد انقباضات اسپاسمی در عضله و ایجاد فلج عضلانی می کنند.

بيمارىهاى عفونى

نكته:

روشهای تشخیصی عوامل عفونتزا

اغلب باكترىها	رنگ آمیزی گرم
مايكوباكتريوم، نوكارديا	رنگ آمیزی اسیدفست
قارچها، لژيونلا، پنوموسيستيس	رنگ آمیز <i>ی</i> نقره
قارچها، آمیبها	اسید–شیف دورها <i>ی</i>
کریپتوکوک	موسیکارمین
کمپیلوباکتر، لشمانیا، مالاریا، انگل	گیمسا
ويروسها، ريكتزيا	پروبهای آنتیبادی
همه دستهها	کشت
ویروس، باکتری، پروتوزوئر	پروپهای DNA

طیف پاسخهای التهابی به عفونت

1 - آماس چرکی: مشخصه آن افزایش نفوذ پذیری رگها و ارتشاح لوکوسیتها به خصوص نوتروفیل است و منجر به تشکیل آبسه می شود. پنوموکوك، استافیلوکوك و کلبسیلا منجر به آماس چرکی می شوند.

۲ - آماس سیتوپاتیك - سیتوپرولیفراتیو: معمولا به وسیله ویروسها ایجاد می شوند. ایس ضایعات با نکروز سلولی یا پرولیفراسیون سلولی مشخص می شوند و معمولاً سلولهای آماسی کمی دارند. این آماس ممکن است منجر به تشکیل انکلوزیون (آدنوویروس) یا ادغام سلولها و ایجاد سلولهای چند هستهای به نام پلی کاریون (سرخك)، یا جدا شدن سلولهای میزبان و ایجاد تاول و یا تکثیر شدید سلولهای پوششی می شود (پاپیلوما).

۳ - آماس تك هستهاى: اغلب در عفونت مزمن ديده شده است اما ثانويه به عفونت ويروسى، كرمى، اسپيروكتى و باكتريال و انگلهاى داخل سلولى به صورت حاد رخمى دهد. در سيفليس سلول تك هستهاى پلاسما

گریز از ایمنی بهوسیله میکروبها

این روشها عبارتند از: ۱ - غیر قابل دسترس ماندن؛ ۲- تخریب آنتی بادی، زنده ماندن در سلول بیگانه خوار؛ ۳- تغییر دادن آنتی ژنها و ۴ - ایجاد سرکوب اختصاصی یا غیر اختصاصی ایمنی.

میکروبهای روده و کیسه صفرادر مواجهه بادفاع میزبان قرار نمی گیرند. کپسول کربوهیدراتی بر سطح میکروبهای عامل پنومونی و مننژیت مانع از فاگوسیتوز عامل مربوطه می شوند. سودوموناس با سم ویژهای نوتروفیلها را از بین میبرد. استافیلوکوك با پروتئین المبه بخش آجراز آنتی بادی متصل می شود. برخی عوامل دائما آنتی ژنهای خود را تغییر می دهند (مثل بورلیار کورنتیس و تریپانوزوم).

روشهای تشخیص: رنگ آمیزی نمونه به روش هماتوکسیلن وائوزین برای تشخیص اجسام انکلوزیونی سیتومگالوویروس و هرپس، برخی باکتریها، کاندیدا، موکور و تك یاختهها و همه کرمها کاربرد دارد. ارگانیسمها معمولاً در لبه پیشروی کننده یك ضایعه بهتر مشاهده می شوند. برای تعیین کردن گونه و حساسیت دارویی و ویرولانس باید عامل را کشت داد.

واکنـش زنجیـرهای پلیمـراز جهـت شناسـایی مایکوباکتریومهـا، سـیتومگالوویروس، هپاتیـت Bو کاربـرد دارد.

البته برای تشخیص عامل، همبستگی آن با ضایعات ایجادشده و علائم و نشانه های تولیدشده بسیار حائض اهمیت است. سایر روش های تشخیصی عبارتند از: رنگ آمیزی گرم (برای باکتری ها)، اسید فست (مایکوباکتریوم و نوکاردیا)، نقره (قارچها، لژیونلا و پنوموسیستیس)، پریودیك اسیدشیف (قارچها و آمیبها)، موسیکارمین (کریپتوکوك)، شیف (قارچها و آمیبها)، موسیکارمین (کریپتوکوك)، گیمسا(کامپیلوباکتر، لیشمانیا، مالاریا، پروبهای آنتی بادی (ویروسها، باکتریها و تك یاختهها).

^{1 -} Polymerase Chain Reaction (PCR)

سل است. در هپاتیت B و بیماری لایم سلول لنفوسیت است و در سل و هیستوپلاسموزیس سلول ماکروفاژ است و گرانولوم ایجاد می شود.

۴ - آماس نکروزان: مرگ سلولها ویژگی غالب آن است. برخی عفونتهای ویروسی (هپاتیت B) و باکتریهای سه زا (کلستریدیوم پرفرنجیس) و سیتولیز تماسی از علل ایجاد آماس نکروزان هستند.

۵- آماس مزمن و ایجاد اسکار: آماس مزمن می تواند منجر به التیام کامل یا ایجاد جوشگاه شود. برای برخی عوامل نسبتا غیر فعال ایجاد اسکار وسیع عامل عمده اختلال عملکرد است. مثل پریکاردیت در سل و فیبروز کبد به وسیله تخم شیستوزوما.

عفونت در میزبان دچار نقص سیستم ایمنی

عفونتهای فرصت طلب در افراد دچار نقص ایمنی بسته به مکانیسمهای ایمنی که عملکرد خود را از دست دادهاند، درگیر می شوند. نقص در تولید آنتی بادی و نوتروفیلها بیمار را مستعد عفونتهای باکتریال خارج سلول و قارچی می کند و نقص ایمنی سلولی منجر به عفونت با ویروسها و باکتری های داخل سلولی می شود.

بیماران مبتلا به سیستمیك فیبروزیس دچار عفونت تنفسی با بورخولدریا سپاسیا می شوند.

سوختگی بیمار را مستعد عفونت با سودموناس آیروژینوزا می کند. فقدان طحال منجر به ابتلا به عفونت با باکتریهای کپسول دار می شود. وجود اشکال ژنتیکی در II-17 متقارن با مشکلات کاندیداز پوستی - مخاطی مزمن است.

ارگانیسمهایبیماریزا:

- انگلها:انگلهای خارجی→بندپایان (حشرات، عنکبوتیان و ...)
- **كرمها:سستودها** ←ديفيلوبوتريوم لاتوم، تنيا ساژيناتا، اكينوكوك و ...

ترماتودها ←شیستوزوما ، فاسیولا ، پاراگونیموس و ... نماتودها ←انکیلمستوم ، است انثیلوئیدس ، آسکاریس ، انتروپیوس ، لمآلوآ و ..

نماتودها ←انكيلوستوم، استرانژيلوئيدس، أسكاريس، انتروبيوس، لوألوأ و ...

تك ياختهها: أميبها انتاموابا هيستوليتيكا و ...

مژکداران \rightarrow بالانتیدیوم کولی و ...

- آپی کمپلکسها → ایزوسپورا، کرپتوسپوریدیوم و ... قارچها ←هیستوپلاسما کپسولاتوم، کاندیدا آبینکس و ...
- باکتریها: هوازی \rightarrow مایکوباکتریوم، سودوموناس، بروسلا، بوردوتلا و ... باکتریها: هوازی \rightarrow کلستریدیوم، باسیلوس، انتروباکتریاسه و ... ریکتزیا، کلامیدیا، مایکویلاسما
 - ا ساير عوامل:

<mark>عوامل ژنتیکی متحرک:</mark> باکتر یوفاژ– پلاسمید – ترانسپوزون

ويروسها: RNAدار \rightarrow ار توميکسوويروس ، پاراميکسوويروس ، رابدوويروس و ...

DNAدار ← هرپس ویروس، آدنوویروس، پاکس ویروس و ...

پريون

بيمارىهاى عفونى

- ب) Anthrax
- ج) Staph enterotoxin B
- د) Typhus Fever

۶-کوچکترین موجود زنده شناخته شده با زندگی آزاد کدام است؟

> الف)بورليا ب)كلاميديا ج)نايسريا د)مايكوپلاسما

۷- در کدام یک از عفونتهای زیر ارتشاح نوتروفیلی به همراه گرانولومهای ستارهای شکل دیده می شود؟ الف) بیماری خراش گربه

ب) جذام ج)سيفليس د) سل

۸-در بیوپسی ریه کودک ۸ ساله ای ، ضایعات التهابی حاوی نوتروفیل و ماکروفاژ همراه با نکروز میعانی بدون تخریب دیواره اَلوئولی مشاهده می گردد محتمل ترین عامل پاتوژن کدامیک از موارد زیر است؟

الف)استاف اورئوس ب) TB ج)استریتوکوک پنومونیه د)میکوپلاسما

۹- در pap smear خانم ۴۰ ساله، دیسپلازی شدید در سلولهای پوششی گردن رحم (Cervix) دیده شد. احتمال اَلودگی این سلولها به کدام ویروس بیشتر است؟

- (EBV) Epstein- Barr virus
- ب) Human papilloma virus (HPV)
- ج) Hepatitis C virus (HCV)
- د) Human immunodeficiency Virus (HIV)

• ۱- كدام ارگانيسم عفوني داخل سلول آندوتليال تكثير كرده و باعث واسكوليت هموراژيك مي شود؟ الف)ليستريا ب) مايكو پلاسما ج) كلاميديا د)ريكتزيا

يرسشهاي فصل ٩

۱- در رنگ آمیزی گرم (Gram stain) روی نمونه Broncho Alveolar lavage باسیلهای گرم منفی خارج و داخلی سلولی مشاهده شده است. کدام یک زوج باکتریهای زیر توامامحتمل تر است؟

- الف) Klebsellia- Eschershia coli
- ب) Borelia- Neiseria
- ج) Serratia- Closteridium
- د) Proteous- Bacilus

۲- پاسخهای سیتوپاتیک – سیتوپرولیفراتیو معمولاً به واسطه کدام دسته از میکروارگانیسمها ایجاد می شود؟
 الف) ویروسها ب) قارچها
 ج)مایکوباکترومها د) تک یاختهها

۳-آلودگی به توسط عبور از راه پوست سالم، توسط کدام یک از عوامل بیماریزای زیر کمتر دیده می شود؟

- الف) Pseudomonas Aeruginosa
- ب) Human Papilloma Virus
- ج) Staphylococcus Aureus
- د) Treponema Pallidum

۴-برای تشخیص کدامیک از ارگانیزمهای زیر در بافتهای بدن از رنگ آمیزی موسیکار مین استفاده می شود؟ الف) آمیب ب)لیشمانیا ج)کریپتوکوکوس د)پنوموسیستیس

 Δ -کدامیک از میکروارگانیسمهای زیر بالاترین ریسک در انتقال و انتشار میکروب از یک شخص به شخص دیگر داشته، مرگ و میر بالایی دارد و به عنوان بیوتروریسم گروه Λ در نظر گرفته می شود؟

Brucella (الف

141

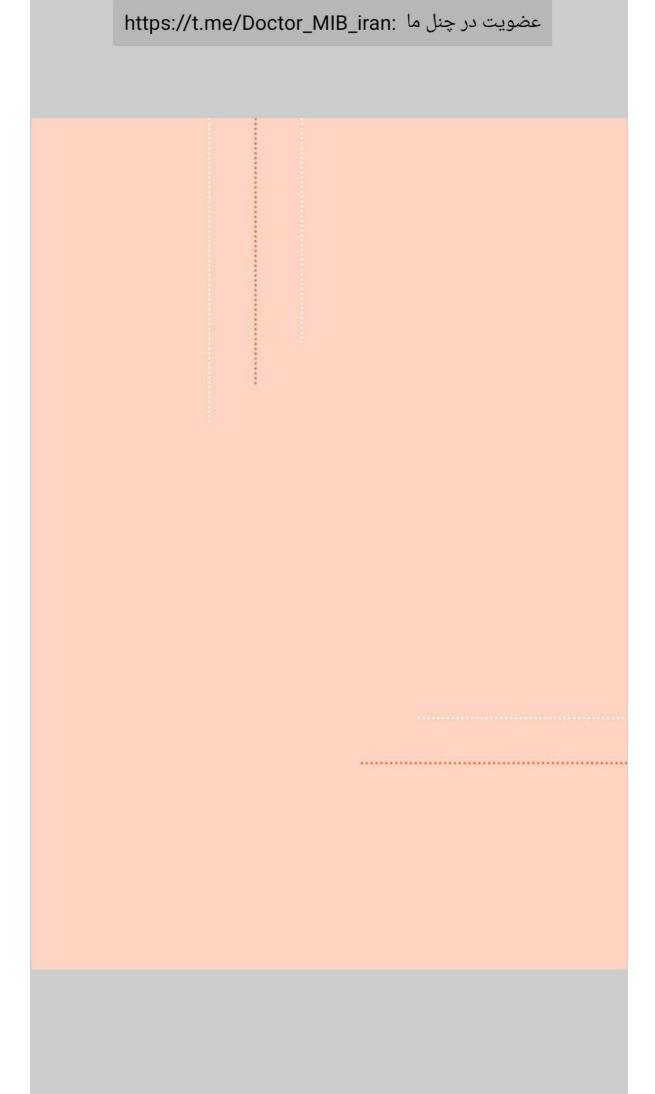
https://t.me/Doctor_MIB_iran: عضویت در چنل ما

GBS **پاتولــوژی**

ياسخنامه فصل ٩

گزینه	سؤال	گزینه	سؤال
الف	٧	ج	١
ج	٨	الف	۲
ب	٩	الف	٣
٥	1+	ج	٤
ب	11	ب	٥
		۵	٦

۱۱- کدام باکتری با تولید پروتئین ایجاد کننده حفره و آنزیمهایی که توانایی تخریب غشاء فاگوزوم را دارند منجر به فرار باکتری از فاگوزوم به درون سیتوپلاسم می شود؟ الف)مایکوباکتریوم توبوکلوزیس ب)لیستریا منوسیتوژن بیا شیگلا دیسانتری ج)شیگلا دیسانتری دافتریک



Gist of Basic Sciences

Robbins Basic Pathology

Compiled by:

Mohammadreza Rahnama

Medical Student Of Tehran University Of Medical Sciences

Director of Editor:

Seyyed Mohammad Piri BSc, MD, MPH